

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS »

Année 2021 – 2022

N  74

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

VALLEE, Pierre-Henry, n  le 02/08/1993 à TOURS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 SEPTEMBRE 2021

Développement d'une démarche de rationalisation de Qualification de Performance en vue de l'appliquer sur des équipements de production

JURY

Président : **Emilie ALLARD-VANNIER**, Pharmacien, Maitre de Conférences, Faculté de pharmacie Philippe Maupas – TOURS

Membres : **Hervé MARCHAIS**, Pharmacien, Maitre de Conférences, Faculté de pharmacie Philippe Maupas – TOURS
Philippe SOYEUX, Pharmacien, Chef de Projets Produits & Expert procédés galéniques, Sanofi - COMPIEGNE
Maxime CASTERAN, Pharmacien, Project Manager, Portfolio Strategy & Management – External Supply, Amgen – DUBLIN

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue

(2) Le numéro de la thèse attribué par la faculté sera porté par le service de la bibliothèque après soutenance

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 02/11/2021

L'étudiant

M VALLEE Pierre-Henry

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

A Madame Emilie ALLARD-VANNIER,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,
Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.
Je vous en remercie et je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur Hervé MARCHAIS,

Vous avez aimablement accepté d'évaluer cette thèse et d'être membre de mon jury.
Je vous en remercie et je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur Philippe SOYEUX,

De m'avoir pris sous son aile, son accompagnement depuis mes débuts au sein du service Process jusqu'à la fin de mon contrat, ses précieux conseils, son investissement, sa disponibilité et la confiance qu'il m'a accordée.
Pour le partage de tes connaissances et réflexions qui ont mené à des discussions fort instructives en matière de procédés et d'équipements me faisant sans cesse avancer au quotidien dans mon travail.
Toi qui as dirigé l'élaboration et participé à la réalisation pratique de ce travail,
Ton aide, tes conseils avisés et tes encouragements m'ont été d'un grand soutien.
Trouve ici l'expression de mon admiration ainsi que mon profond respect.
Avec mes sincères remerciements.

A Monsieur Maxime CASTERAN,

Toi qui as participé à la réalisation de ce travail et qui as accepté de le juger.
Je t'en remercie chaleureusement.

A mes collègues du département Process ainsi que toutes les personnes que j'ai eu la chance de côtoyer de près ou de loin du site de Sanofi Compiègne,

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir épaulé au quotidien, pour votre indulgence, votre soutien, vos recommandations, votre bonne humeur et le temps que vous m'avez consacré afin de me permettre d'accomplir sereinement chaque mission qui m'a été confiée.
Pour votre patience, votre disponibilité et l'aide que vous m'avez apportée. Votre sympathie et votre collaboration.

Je suis reconnaissant envers chacun pour cette formidable expérience qui fût pour moi une aventure professionnellement captivante, mais aussi et surtout une très belle expérience humaine, et sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

A mes parents, mon frère, toute ma famille ainsi que tous mes proches,

Pour m'avoir toujours encouragé et soutenu tout au long de ma vie, ainsi que dans mes études, je vous dédie cette thèse.

A Bettie BRO, ma compagne,

D'être à mes côtés et m'épauler chaque jour au quotidien,
Pour ta patience, ton soutien indéfectible, ta bienveillance, ton investissement ainsi que ta précieuse aide lors de la rédaction de ce travail.
Je suis reconnaissant de tout ce que tu as fait pour moi et je t'en remercie profondément.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES	2
LISTE DES TABLEAUX.....	4
INTRODUCTION	5
CHAPITRE 1 : APPROCHE THEORIQUE DU PROCESSUS DE QUALIFICATION D'EQUIPEMENTS.....	7
1. INTRODUCTION	7
2. LA QUALIFICATION	8
2.1. Généralités sur la qualification.....	8
2.2. Objectifs de la qualification	10
2.3. Méthodologie	12
2.3.1. Introduction	12
2.3.2. Déroulement du processus de qualification d'un équipement	13
2.3.3. Constitution du groupe de travail	14
2.3.4. La documentation	16
2.4. Processus de qualification d'un équipement : les différentes étapes	18
2.4.1. Introduction : qu'est-ce qu'un équipement / machine ?	18
2.4.2. Expression du besoin.....	19
2.4.3. Le cahier des charges utilisateur (CCU) ou user requirements specification (URS) et cahier des charges « technique » (CDC)	20
2.4.4. Qualification de la Conception (QC).....	23
2.4.5. Test d'acceptation en usine (TAU) ou factory acceptance test (FAT)	23
2.4.6. Test d'acceptation sur site (TAS) ou site acceptance test (SAT)	24
2.4.7. Qualification d'Installation (QI)	25
2.4.8. Qualification Opérationnelle (QO)	26
2.4.9. Qualification de Performance (QP)	28
2.4.10. Mise en œuvre des tests et gestion de leur traçabilité	30
2.4.11. Gestion des écarts	30
2.5. Suivi de la qualification	31
2.5.1. La maîtrise des changements/modifications (ou Change Control (CC))	31
2.5.2. Re-qualifications ou re-contrôles.....	33
3. CONCLUSION	34
CHAPITRE 2 : CONCEPTION D'UNE METHODOLOGIE DE QUALIFICATION DE PERFORMANCE	36
1. ANALYSE FONCTIONNELLE D'UN EQUIPEMENT	36
1.1. Qu'est-ce que la norme ISA-S88 ? (La norme ISA88 « Batch Control » Présentation et Etat des travaux)	36
1.2. Quel est le fondement de cette norme ? Quel est son intérêt ?	37
1.3. En quoi consiste-t-elle ?	38
1.4. Méthode d'analyse NODES du fonctionnement d'un équipement	41
2. STRATEGIE DE QP	45
2.1. Quoi ?	45
2.2. Comment ?	48
2.3. Démarche proposée	50
2.4. Mode opératoire de l'analyse de complexité dans le cadre de la QP	51
2.4.1. Première étape : Identification des fonctions et/ou étapes du procédé	53
2.4.2. Deuxième étape : Evaluation de la complexité	54
2.4.2.1. Cotation du type de paramètre, en fonction de leurs interactions	54
2.4.2.2. Cotation du mode d'utilisation de la fonction	55
2.4.2.3. Cotation du cumul des fonctionnalités d'un équipement	56
2.4.2.4. Détermination du niveau de complexité	57
2.4.3. Troisième étape : Mise sous contrôle et vérification de la mise sous contrôle de la complexité	58
2.4.4. Quatrième étape : Résultat de la QP	59
2.4.5. Cinquième étape : Re-qualification et/ou re-contrôle	59
3. CONCLUSION	60

CHAPITRE 3 : APPROCHE PRATIQUE DE LA DEMARCHE ETABLIE SUR UNE TURBINE POLYVALENTE (PELLICULAGE ET DRAGEIFICATION)	61
1. INTRODUCTION	61
2. GENERALITES SUR L'ENROBAGE DE COMPRIMES	61
2.1. <i>Introduction</i>	61
2.2. <i>Objectifs et rôles de l'enrobage</i>	62
2.3. <i>Le matériel / les équipements</i>	63
2.3.1. Turbines conventionnelles ou classiques	63
2.3.2. Turbines perforées	65
2.3.3. Dispositifs d'application du liquide d'enrobage	67
2.3.4. Exemple de constitution d'une ligne d'enrobage	67
2.4. <i>Le procédé de pelliculage</i>	69
2.4.1. Définition	69
2.4.2. Caractéristiques des liquides de pelliculage	69
2.4.3. Principe du procédé	70
2.4.4. Les différentes étapes du pelliculage	71
2.4.4.1. Préparation de la suspension de pelliculage	71
2.4.4.2. Préparation de la turbine	71
2.4.4.3. Pré-chauffage à vide	73
2.4.4.4. Chargement des comprimés	73
2.4.4.5. Pré-chauffage des comprimés	73
2.4.4.6. Pulvérisation de la suspension de pelliculage	74
2.4.4.7. Extension de séchage	75
2.4.4.8. Refroidissement	75
2.4.4.9. Stéaratage	75
2.4.4.10. Déchargement des comprimés	75
2.5. <i>Le procédé de dragéification</i>	77
2.5.1. Définition	77
2.5.2. Caractéristiques des liquides de dragéification	77
2.5.3. Les différentes étapes de la dragéification	77
2.5.3.1. Etapes préalables	77
2.5.3.2. Isolement du noyau : vernissage ou scellage	78
2.5.3.3. Gommage	78
2.5.3.4. Montage ou grossissage	79
2.5.3.4.1. Blanchissage	79
2.5.3.4.2. Lissage	79
2.5.3.5. Coloration	79
2.5.3.6. Lustrage, polissage ou cirage	80
2.5.4. Optimisation de la technique classique	80
2.6. <i>Exécution de la démarche établie en vue de configurer la QP d'une turbine polyvalente</i>	81
2.6.1. Analyse fonctionnelle de la turbine	81
2.6.2. Analyse de complexité de la turbine	88
2.6.3. Conception du test de QP pour une turbine configurée en mode pelliculage	90
2.6.4. Conception du test de QP pour une turbine configurée en mode dragéification	95
2.6.5. Conclusion sur la réalisation de la QP d'une turbine polyvalente Driam (pelliculage / dragéification)	100
CHAPITRE 4 : APPLICATION PRATIQUE DE LA DEMARCHE ETABLIE SUR UNE MACHINE D'IMPRESSION DE COMPRIMES	101
1. INTRODUCTION	101
2. GENERALITES SUR L'IMPRESSION	101
2.1. <i>Introduction</i>	101
2.2. <i>Objectifs et rôles de l'impression</i>	103
2.3. <i>Les encres d'impression</i>	103
2.4. <i>Le procédé d'impression offset</i>	104
2.4.1. Principe du procédé	104
2.4.2. Le matériel / les équipements	105
2.4.3. Caractéristiques et utilisation des encres d'impression	107
2.4.4. Les différentes étapes de l'impression offset	108
2.4.4.1. Préparation du système de régulation de la viscosité	108
2.4.4.2. Vérification de la machine d'impression	108
2.4.4.3. Alimentation en comprimés	109
2.4.4.4. Positionnement des comprimés dans les alvéoles	110
2.4.4.5. Impression des comprimés (Cf. Principe du procédé)	110

2.4.4.6	Tri des comprimés.....	111
2.4.4.7	Déchargement des comprimés	111
2.5.	<i>Exécution de la démarche établie en vue de configurer la QP d'une machine d'impression de comprimés.....</i>	112
2.5.1.	Analyse fonctionnelle de la machine d'impression de comprimés	112
2.5.2.	Analyse de complexité de la machine d'impression.....	114
2.5.3.	Conception du test de QP pour une machine d'impression	115
2.5.4.	Conclusion sur la réalisation de la QP d'une machine d'impression de comprimés Hartnett modèle b ..	118
CONCLUSION.....		119
BIBLIOGRAPHIE		121
ANNEXE 1 – EXEMPLE D'UN PLAN DE QUALIFICATION D'UNE PRESSE A COMPRIMES		124
ANNEXE 2 – EXEMPLE D'UN CCU D'UNE MACHINE D'IMPRESSION DE COMPRIMES		125
ANNEXE 3 – DEFINITIONS ESSENTIELLES A L'ANALYSE DE COMPLEXITE		126
ANNEXE 4 – TRAMES DE LA MISE EN ŒUVRE DE L'ANALYSE DE COMPLEXITE		128

LISTE DES ABREVIATIONS

AQ	Assurance Qualité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CC	Change Control
CCU	Cahier des charges utilisateur
CDC	Cahier des charges « technique »
cGMP	current Good Manufacturing Practices
DS	Design specification
FAT	Factory acceptance test
FDA	Food and Drug Administration
FDS	Functional design specification
IPC	In Process Control
ISA	the Instrumentation, Systems, and Automation Society
NEP	Nettoyage en place
PA	Principe actif
QC	Qualification de la Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
SAT	Site acceptance test
TAS	Test d'acceptation sur site
TAU	Test d'acceptation en usine
URS	User Requirements Specification

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Vue d'ensemble des activités de validation (figure issue de la référence (6)).....	9
Figure 2 – Description du déroulement de la qualification (8).....	13
Figure 5 – Schéma descriptif d'une installation de production continue (24).....	37
Figure 6 – Schéma descriptif d'une production discrète (24).....	37
Figure 7 – Schéma descriptif d'une production de type « batch » (24).....	38
Figure 8 – Tryptique de critères attendus sur un équipement de production (25).....	38
Figure 9 – Schéma résumant l'exploitation manuelle d'un équipement (25).....	39
Figure 10 – Intégration de l'automatisation sur un équipement de production (25).....	39
Figure 11 – Comment transformer une machine à laver avec un automatisme « standard » ou « classique »... (25).....	40
Figure 12 – ...en une machine à laver avec un automatisme « idéal » qui permet d'une part de laver du linge (25).....	40
Figure 13 – ...en une machine à laver avec un automatisme « idéal » qui permet d'autre part de faire du café (25).....	40
Figure 14 – Schéma descriptif des 3 niveaux organisationnels d'un équipement (21).....	41
Figure 15 – Graphe d'états d'une FONCTION (21).....	42
Figure 16 – Graphe d'états d'une RECETTE (21).....	43
Figure 17 – Schéma du principe d'analyse fonctionnelle d'un équipement (21).....	43
Figure 18 – Schéma du principe d'analyse fonctionnelle d'un équipement (21).....	44
Figure 19 – Diagramme simplifié d'un flux de production.....	45
Figure 20 – Schéma recensant les principaux aspects liés aux fonctions et paramètres associés.....	47
Figure 21 – Processus de l'analyse de complexité.....	52
Figure 22 – Turbine de pelliculage conventionnelle (29).....	64
Figure 23 – Schéma du principe de fonctionnement d'une turbine perforée (31).....	66
Figure 24 - Schéma des éléments de constitution d'une ligne d'enrobage.....	68
Figure 25 - Schéma du principe du procédé de pelliculage (32).....	70
Figure 26 – Illustration de la mise en œuvre de la vérification du débit (31).....	71
Figure 27 – Illustration de la mise en œuvre d'un spectre de pulvérisation (31).....	72
Figure 28 – Schématisation du chargement des comprimés dans la turbine grâce à une potence mobile.....	73
Figure 29 - Schématisation des systèmes intervenant pendant l'étape de pulvérisation ...	74
Figure 30 – Schématisation du système de déchargement de comprimés avec une gouttière (turbines Glatt et Driam).....	76
Figure 31 – Schématisation du système de déchargement de comprimés avec un tiroir de vidange (turbine HCF).....	76
Figure 32 – Schéma des ressources du traitement d'air de la DRIAM 1600.....	81
Figure 33 – Schéma des ressources de la turbine DRIAM 1600 (21).....	82
Figure 34 – Schéma des ressources de la NEP (21).....	82
Figure 35 – Schéma des ressources du Skid dragée (21).....	83
Figure 36 – Schéma des ressources du Skid pelliculage (21).....	83
Figure 37 – Photos d'identification des produits en fonction du revêtement (33).....	102
Figure 38 – Schématisation du principe du procédé d'impression offset.....	104
Figure 39 - Schéma des systèmes d'une machine d'impression intervenant dans le procédé d'impression de comprimés.....	105
Figure 40 – Photographies d'exemple de machines d'impression offset.....	106

<i>Figure 41 – Schéma de l'impression offset (33).....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 42 – Schéma d'une trémie remplie de comprimés vue de dessus.....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 43 – Schéma comparatif d'un bon positionnement versus un mauvais positionnement d'un comprimé au sein d'une alvéole d'un carrier bar</i>	<i>110</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I – Illustration d’une fonction avec plusieurs paramètres associés.....	46
Tableau II – Illustration d’une fonction avec un seul paramètre	46
Tableau III - Exemple de fonctions et de paramètres associés pour une presse à comprimer.....	53
Tableau IV - Tableau de cotation du type de paramètre en fonction des interactions entre les paramètres	55
Tableau V - Tableau de cotation du mode d’utilisation de la fonction	55
Tableau VI - Tableau de cotation du cumul des fonctionnalités d’un équipement	56
Tableau VII – Exemple du cumule des fonctionnalités d’une turbine de pelliculage	56
Tableau VIII - Matrice de complexité	57
Tableau IX – Action à réaliser selon le niveau de complexité	58
Tableau X – Tableau comparatif du procédé de pelliculage versus la dragéification (28) ..	62
Tableau XI – Photographies d’exemples de turbines perforées (30)	65
Tableau XII – Liste de l’ensemble des fonctions de la turbine dans le cadre de son analyse fonctionnelle (21) (voir l’Annexe 4)	84
Tableau XIII – Analyse de complexité de la turbine partie 1 (voir l’Annexe 4)	88
Tableau XIV – Analyse de complexité de la turbine partie 2 (voir l’Annexe 4)	89
Tableau XV - Matrice de tests pour la pulvérisation (pelliculage) partie 1 (voir l’Annexe 4)	91
Tableau XVI - Matrice de tests pour la pulvérisation (pelliculage) partie 2 (voir l’Annexe 4)	92
Tableau XVII - Matrice de tests pour le séchage (pelliculage) (voir l’Annexe 4)	93
Tableau XVIII – Matrice de tests pour le refroidissement (pelliculage) (voir l’Annexe 4) ...	94
Tableau XIX - Matrice de tests pour l’enrobage blanc au sucre (dragéification) partie 1 (voir l’Annexe 4)	96
Tableau XX - Matrice de tests pour l’enrobage blanc au sucre (dragéification) partie 2 (voir l’Annexe 4)	97
Tableau XXI - Matrice de tests pour l’enrobage coloré au sucre (dragéification) partie 1 (voir l’Annexe 4)	98
Tableau XXII - Matrice de tests pour l’enrobage blanc au sucre (dragéification) partie 2 (voir l’Annexe 4)	99
Tableau XXIII – Liste de l’ensemble des fonctions de la machine d’impression dans le cadre de son analyse fonctionnelle (21) (voir l’Annexe 4).....	112
Tableau XXIV – Analyse de complexité de la machine d’impression (voir l’Annexe 4)	114
Tableau XXV - Matrice de tests pour l’impression partie 1 (voir l’Annexe 4).....	116
Tableau XXVI - Matrice de test pour l’impression partie 2 (voir l’Annexe 4)	117

INTRODUCTION

« Au 1er janvier 2050, en supposant que les tendances démographiques récentes se maintiennent, la France métropolitaine compterait 70 millions d'habitants, [...]. En 2050, un habitant sur trois serait âgé de 60 ans ou plus, contre un sur cinq en 2005. » (1)

Aussi, dans une volonté d'amélioration perpétuelle de la qualité de vie des populations et de leur espérance de vie, les médicaments représentent un besoin en constante augmentation, mais aussi une réponse évidente et avérée notamment face à la diversification des maladies auxquelles nous sommes confrontées (maladies cardiovasculaires, neurologiques, cancéreuses, métaboliques...).

En outre, les laboratoires pharmaceutiques jouent un rôle crucial dans le domaine de la santé publique, de par leurs industries qui mettent tout en œuvre pour élargir l'éventail des traitements disponibles et accessibles sur le marché, tentant ainsi de répondre du mieux possible aux besoins actuels et futurs de la population.

Dans ce contexte, de considérables investissements industriels sont réalisés chaque année sur les sites de production dans le but d'assurer le développement et la production de nouveaux médicaments. Ce perpétuel renouvellement des parcs machines de la part des établissements pharmaceutiques permet d'asseoir leur position de secteur de pointe, et il contribue à mettre à disposition des patients des traitements toujours plus sûrs, efficaces et de qualité.

Cet achat de nouveaux équipements n'est pas sans conséquence sur la vie d'une usine. En effet, c'est un processus long et chronophage, mobilisant énormément de ressources, passant par une succession d'étapes, essentiellement englobées sous le terme de « qualification ».

A l'heure actuelle, la qualification est un concept qui fait partie intégrante du système qualité dans le domaine pharmaceutique. Que ce soit dans les domaines industriels ou de recherche, elle est obligatoire dans les bonnes pratiques applicables aux produits de santé : médicaments humains et vétérinaires, matières premières actives, dispositifs médicaux, cosmétiques d'hygiène et de soins, biotechnologies...

Bien que cette notion soit aujourd'hui sur le devant de la scène, son apparition dans les textes réglementaires et normatifs date d'une cinquantaine d'années. Son émergence dans les documents officiels, tels que les current Good Manufacturing Practices (cGMP), s'est d'abord faite aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA). A cette époque, la FDA considérait que les locaux, les équipements ainsi que les procédés utilisés pour la production et le contrôle devaient être conçus et évalués pour assurer la qualité des médicaments fabriqués. Cette notion s'est exportée par la suite en Europe dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), où elle est devenue un outil essentiel de la démarche d'assurance qualité dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. (2)

Dans le site industriel de production pharmaceutique qui nous incombe, à savoir Sanofi Winthrop Industrie au sein duquel mes débuts en tant qu'alternant (dans le cadre du Master 2 – Technologies et Management de la Production Pharmaceutique de la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry) ont eu lieu, celui-ci souhaitait refondre le processus de Qualification de Performance (QP), dont ils ont la charge, afin d'accueillir de nouveaux équipements au vu de l'industrialisation d'un nouveau produit.

Ce travail d'écriture est le fruit d'une réflexion quant à la performance, ayant abouti au développement et à l'élaboration d'une méthodologie de QP, dont la visée est de déterminer ce sur quoi les tests de QP vont porter. Elle sera par la suite déployée sur des nouveaux équipements industriels dans le but de se conformer aux exigences des BPF.

Pour cela, seront évoqués dans une première partie bibliographique, les principes généraux du processus de qualification. S'en suivra toute la réflexion ayant mené à la conception d'une approche de QP. Les troisième et quatrième parties consisteront en une approche « plus pragmatique » par la description de la mise en œuvre concrète de la méthodologie de QP sur une turbine polyvalente de pelliculage / dragéification, ainsi que sur une machine d'impression de comprimés, application accompagnée de rappels indispensables sur les procédés de fabrication en question.

CHAPITRE 1 : APPROCHE THEORIQUE DU PROCESSUS DE QUALIFICATION D'EQUIPEMENTS

1. INTRODUCTION

Les exigences des instances réglementaires pour la production de médicaments sont traduites dans le guide des BPF. Devant être respecté par les industriels du secteur pharmaceutique, cet outil a pour vocation de les guider dans la mise en place de mesures sûres et efficaces sur l'ensemble de leurs processus. Afin d'éviter d'avoir des écarts critiques lors des inspections, ces actions doivent répondre aux attentes des inspecteurs. Celles-ci peuvent concerner aussi bien le personnel, que les locaux, les procédés de fabrication, les équipements de production, ou encore les utilités (3).

Dans les lignes qui vont suivre, nous allons nous concentrer uniquement sur les équipements de production.

De leur conception, jusqu'à leur installation pour une utilisation routinière, ces équipements doivent respecter la ligne directrice n°15 (Annexe 15 de la référence (4)) des BPF traitant de la qualification et de la validation, ainsi que le maintien de leur statut.

Bien que la théorie donne des « grandes lignes » sur les attentes, rien de concret n'est établi du côté de la mise en œuvre. En effet, l'industriel se retrouve confronté à une ligne directrice contenant des exigences « théoriques » auxquelles il faut répondre par des actions pratiques. Et pour ce faire, il devra interpréter ce texte en tenant compte des contraintes de la vie réelle.

Dans cette ligne directrice des BPF, il est précisé qu'il est nécessaire lors de la mise en place d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle installation de respecter cinq étapes. Un plan directeur de qualification / validation établit et adopté au préalable par l'équipe projet permettra de détailler ces étapes afin d'assurer une planification et un suivi efficace (3).

2. LA QUALIFICATION

2.1. Généralités sur la qualification

« Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. » (4)

Afin de cerner correctement le concept de qualification, il est essentiel de comprendre le domaine d'application de la validation.

De prime abord, la validation est une méthode d'assurance qualité et une composante importante des BPF, ces dernières la définissant de la façon suivante dans la dernière édition datant de 2019 : c'est *« l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. » (4)*

La FDA l'avait précédemment définie comme suit : *« la validation établit la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en termes de qualité et de spécifications. » (4)*

Actuellement, la FDA l'a fait évoluer en exigeant du fabricant une compréhension approfondie des procédés : *« validation de procédé : c'est la collecte et l'évaluation de données, depuis la conception du procédé jusqu'à la production commerciale, qui établissent la preuve scientifique qu'un procédé est capable de fournir constamment des produits de qualité. » (5)*

Cette pluralité de définitions vise à ce que le fabricant de produits pharmaceutiques maîtrise de façon compréhensible tous les procédés d'assurance qualité, qu'il connaisse les risques inhérents et qu'il s'efforce de maintenir cet état validé.

Pour cela, *« dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champ d'application et le périmètre de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements, les utilités et les procédés. » (4)*

Une analyse de risques est donc un requis réglementaire obligatoire afin de déterminer l'étendue et le degré d'approfondissement de la validation / qualification.

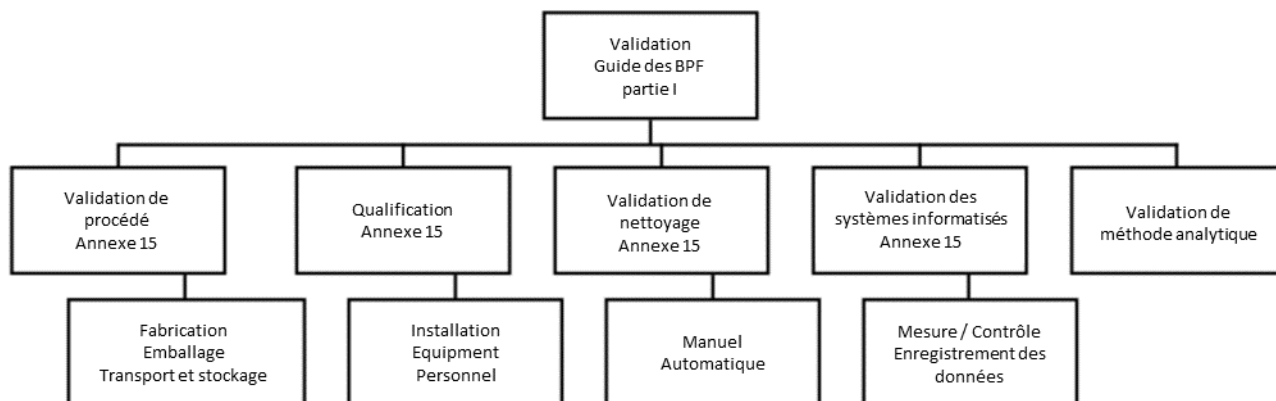


Figure 1 – Vue d'ensemble des activités de validation (figure issue de la référence (6))

Comme il est possible de le voir sur le schéma ci-dessus (Figure 1), cette notion de validation englobe tout un tas d'activités, dont la qualification qui nous intéresse ici en l'occurrence.

Selon les BPF, l'objet de la qualification est défini de la façon suivante : c'est « l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. » (Glossaire page 402 de la référence (4))

Ou encore : « Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé. » (Glossaire page 107 de la référence (4))

Par ailleurs, l'Annexe 15 : Qualification et validation spécifie ce qui doit être qualifié et le lien entre la qualification et la validation : « Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour l'usage prévu. » (4)

En résumé, le terme « qualification » est exclusivement destiné à tout ce qui concerne les locaux, l'équipement et le personnel, donc tout ce qui est « physique ». A contrario, la validation s'adresse aux processus, aux méthodes et aux procédés. Toutefois, l'approche est similaire entre les deux. (4)

Malgré le fait qu'elle soit exigée par les BPF, il n'est pas détaillé comment la validation / qualification doit se dérouler et sur quoi elle doit porter. C'est pourquoi, l'Annexe 15 constitue une aide dans laquelle va être mentionnée des recommandations d'ordre général ainsi que des explications et des définitions essentielles sur les types de validation / qualification et leur déroulement. Selon l'interprétation, le périmètre englobé et les circonstances de mises en œuvre peuvent donc diverger.

2.2. Objectifs de la qualification

La qualification est une notion fondamentale pour l'ensemble des référentiels sur lesquels s'appuient les établissements de production et de contrôle de produits pharmaceutiques.

Ce processus fait partie intégrante des systèmes qualité des entreprises pharmaceutiques, afin de garantir la reproductibilité et la fiabilité des opérations mises en œuvre ainsi que le respect des exigences réglementaires. La qualification tend à démontrer que les paramètres critiques pour le process et l'environnement sont sous contrôle.

Son but est de chercher à établir, à l'aide de preuves documentées, que :

- les bâtiments, les locaux et l'équipement ont été conçus dans le respect des exigences BPF ;
- les bâtiments, les locaux et l'équipement ont été construits et installés en conformité avec les spécifications établies lors de la conception ;
- les locaux et l'équipement fonctionnent selon les spécifications attendues, et cela de façon reproductible et fiable, afin de générer un produit de la qualité désirée. Elle permet de démontrer la fiabilité de fonctionnement et la maîtrise des résultats fournis (valable pour les équipements de laboratoire d'analyse ou de recherche et les équipements de production).

La qualification des installations / équipements de contrôle et ainsi que de production se justifie par les points suivants :

- c'est un élément du système d'assurance qualité. En effet, le contrôle du produit fini a des limites tant du point de vue de la représentativité de l'échantillonnage, que de la sensibilité des méthodes d'analyse. Or, la qualification permet d'avoir relativement confiance dans la qualité des produits fabriqués, car elle permet également de vérifier et de garantir la fiabilité des équipements (la QP doit permettre de s'assurer dans le temps du maintien de la performance des fonctions l'équipement), d'établir des procédures de fonctionnement, de prévoir la maintenance, l'entretien, le changement des éléments défectueux, assurant ainsi la conformité aux normes définies. Elle participe à la construction de la qualité du produit et la conservation des standards, de la conception jusqu'à la fin de la commercialisation.
- par ailleurs, elle contribue à maîtriser les coûts de production et de contrôle grâce à une meilleure connaissance et maîtrise des équipements (ce qui pose les bases de la maîtrise des procédés). Elle limite le nombre de vérifications à réaliser, et permet d'éviter la production de lots dans un environnement qui ne serait pas en ligne réglementairement ou d'écarter tout usage d'équipements inadaptés, induisant des conséquences hautement néfastes sur la qualité des produits; elle limite les rappels de lots, les retours clients et les non-conformités. Il s'agit d'une démarche structurée visant à anticiper les problèmes et à intervenir au plus tôt dans un processus. C'est donc inexorablement un facteur de gain de temps et d'argent.

- pour finir, c'est une exigence réglementaire qui fait office de référence selon les recommandations des BPF dans bien des domaines. Ainsi, en ce qui concerne les bâtiments et les locaux, il est stipulé que « les locaux et matériels destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte » (*Principe du chapitre 3 de la référence (4)*)

La qualification a pour résolution d'établir la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de processus, procédures, matériels, activités ou systèmes permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. « *Elle sert donc à prouver la capacité à produire de manière reproductible et d'en apporter la preuve.* » (6) De ce fait, il s'agit là d'un gage de qualité des produits fabriqués.

2.3. Méthodologie

2.3.1. Introduction

Le processus de qualification doit démontrer à travers une succession d'étapes, de façon tangible et documentée, qu'un équipement est en mesure de répondre aux besoins et exigences exprimées au préalable et qu'il fonctionne selon ses spécifications (un appareil doit faire ce pour quoi il a été conçu). Sa gestion est sous la responsabilité de l'utilisateur. La récente dimension réglementaire du concept de qualification fait qu'il existe trois types d'approche :

- La qualification est dite « **prospective** » : elle est mise en œuvre en même temps que le projet d'achat d'équipement et suit ses différentes étapes.
C'est la preuve documentée qu'un sous-système ou un équipement répond au cahier des charges, selon l'examen et l'analyse des informations générées en amont de la production d'un nouveau produit ou d'un produit selon un procédé modifié. Dans ce cas, la qualification est une étape incontournable qui doit faire partie intégrante du projet d'achat, d'installation et de mise en place de ce nouvel équipement.
- La qualification est dite « **simultanée** » ou « **concomitante** » :   titre exceptionnel, elle est mise en place lorsqu'il est impossible de la commencer avant le démarrage de la production, soit au moment de la mise en production d'une nouvelle installation, à condition de documenter cette dernière.
- La qualification est dite « **rétrospective** » : certaines installations sont présentes sur le site depuis un certain temps, mais elles n'ont pas fait l'objet de qualification. Ce type de qualification consiste à démontrer que l'installation fonctionne conformément aux attentes de l'établissement.
C'est la preuve documentée qu'un sous-système ou un équipement répond au cahier des charges, d'après une revue et une analyse de l'historique des données de fabrication. Pour cela, elle s'appuie sur la documentation de fonctionnement accumulée au cours du temps (rapports de maintenance, de modifications apportées ...), c'est pourquoi il est nécessaire que les éventuelles modifications apportées à l'équipement aient été documentées. (7)

« Une approche rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. » (4)

La qualification doit toujours, dans la mesure du possible, intervenir de façon prospective, c'est-à-dire lors de l'achat d'un équipement et donc avant le démarrage de la production proprement dite.

Egalement, la qualification initiale de l'équipement peut être remise en cause à la suite d'une intervention importante (par exemple : remplacement de pièces, mise à jour d'un logiciel de supervision par exemple) ou d'une modification de la législation. On parle dans ce cas précis de **requalification**.

Quelle que soit la nature de la qualification, la réalisation d'une telle opération nécessite une importante mobilisation de ressources qui conditionnera sa validité et sa réussite.

Afin d'être le plus exhaustif possible, la suivante exposition détaillée des différentes étapes du processus de qualification mettra en lumière le cas le plus fréquemment rencontré, à savoir la qualification prospective.

2.3.2. Déroulement du processus de qualification d'un équipement

Est représenté sur le schéma ci-dessous (*Figure 2*) l'enchaînement des différentes phases de la qualification, ainsi que le lien entre les différents éléments de celle-ci.

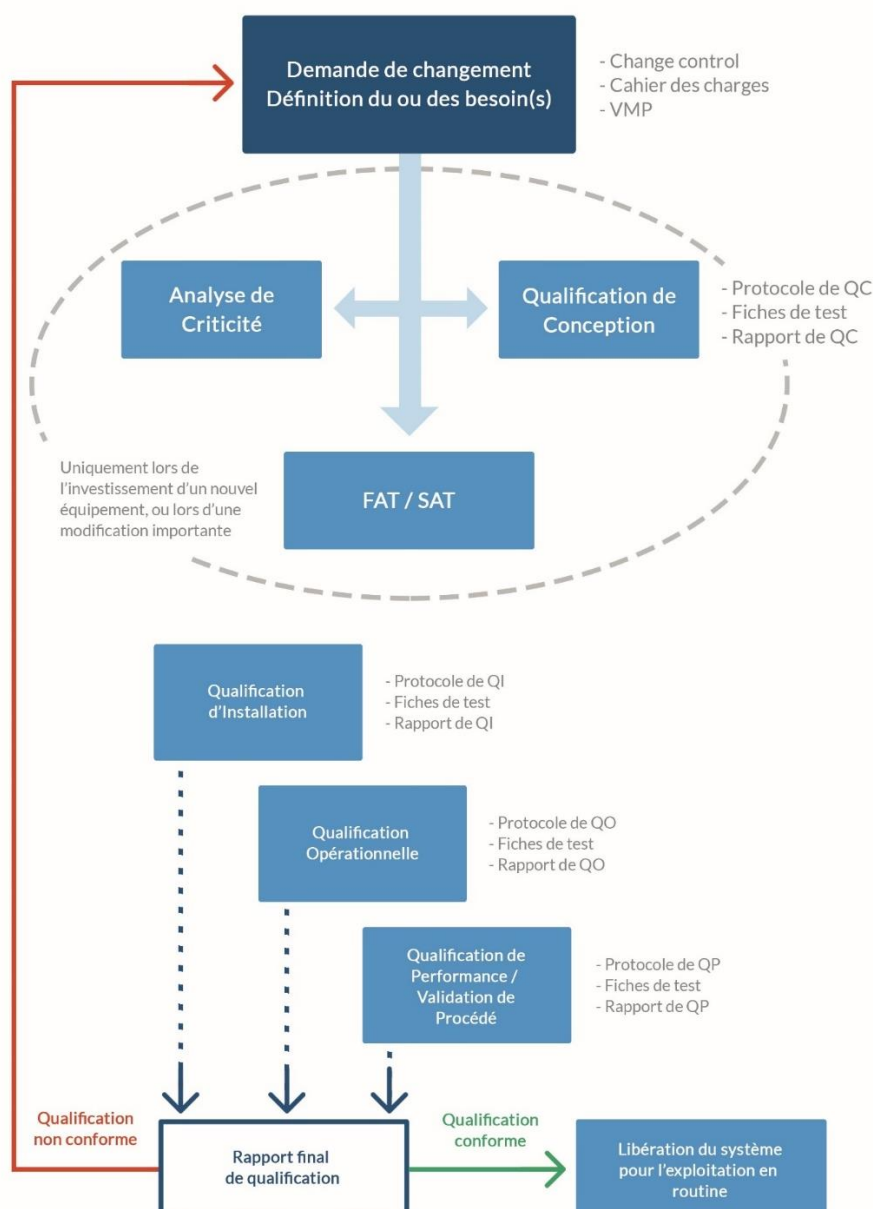


Figure 2 – Description du déroulement de la qualification (8)

La qualification est une étape qui fait partie intégrante d'un projet d'acquisition équipementier. Elle est initiée à l'issue de l'approbation du **plan de qualification**, lors de la définition précise du besoin, au détour duquel un cahier des charges va ensuite être rédigé

lors de la Qualification de la Conception (QC) pour l'obtention d'un nouvel équipement répondant au besoin. Le cahier des charges est alors diffusé auprès de plusieurs fournisseurs dans le cadre d'un appel d'offres. A réception des retours, l'utilisateur va sélectionner un fournisseur afin de passer commande auprès de lui et réalisera, une fois l'équipement conçu, une batterie de tests en se rendant directement sur le site de fabrication. A l'arrivée sur site de l'équipement, s'en suivra la Qualification d'Installation (QI), puis la Qualification Opérationnelle (QO), pour enfin terminer par la Qualification de Performance (QP).

2.3.3. Constitution du groupe de travail

La constitution d'un groupe de travail efficient nécessite indubitablement de désigner dans un premier temps les personnes responsables qui seront rattachées au projet. Dans un second temps, il faut définir les domaines d'activité de chacun afin d'éviter des oublis ou d'éventuelles répétitions de tâches.

L'équipe qui pilotera l'activité de qualification de la nouvelle acquisition est en charge de proposer au préalable un rétroplanning qu'il faudra valider, de lister les ressources nécessaires, et elle aura également pour mission d'établir, d'exécuter et de vérifier le programme de qualification. Cette équipe se doit d'être « multidisciplinaire » car une qualification nécessite les compétences de plusieurs départements. En effet, au sein de ce groupe, un membre détaché du service Qualité est indispensable afin d'approuver chaque étape du projet. Par ailleurs, une liste de personnes habilitées à viser chaque opération est détenue et doit être mise à jour tout au long du projet par le groupe de travail.

L'équipe projet est généralement composée des membres suivants dont les rôles et responsabilités¹ sont définis ci-après :

¹ Rôles et responsabilités tirés de la référence sont issus d'une procédure interne à Sanofi :
LUISIN J-P. **QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS, INSTALLATIONS & LOCAUX DE PRODUCTION.**
Procédure Générale - CMP-PRG-00081. Sanofi, Compiègne, 2017, 14 p.

Le Responsable Projet :

- Rédige le cahier des charges à partir des spécifications et besoins du service utilisateur, des règles pharmaceutiques et de sécurité
- Participe à la qualification :
 - o Dans l'élaboration du contenu de la qualification
 - o Dans la définition des tests critiques et à leur exécution
 - o S'assure de la disponibilité des installations, gère le planning
- Vérifie le document de qualification

Le Propriétaire / Utilisateur (généralement le service Production) :

- Définit les conditions d'utilisation de ses équipements / installations
- Participe aux tests de qualification
- S'assure que l'utilisation de son installation n'a lieu que si elle est qualifiée / validée, et dans sa plage de qualification / validation
- Ecrit les documents d'exploitation et forme son personnel
- Vérifie le document de qualification

Le service Maintenance :

- Définit le niveau de maintenance approprié
- Ecrit les documents de maintenance et participe aux décisions de qualification et à la réalisation de certains tests
- Vérifie le document de qualification

Le service Process :

- Participe à la définition des besoins
- Fait le lien entre la qualification et la validation de procédé
- Vérifie le document de qualification si besoin

Le service Qualification :

- Etablit les dossiers selon les règles procédurées
- Conduit l'opération de qualification
- Rédige les documents de qualification
- Elabore, participe / exécute, valide les tests et statue sur l'état qualifié

Le service Assurance Qualité (AQ) :

- S'assure que les exigences réglementaires générales applicables, propres au métier et propres au site sont satisfaites
- Vérifie que la qualification est cohérente et conforme au plan de qualification
- Approuve le document de qualification

2.3.4. La documentation

Toute la documentation s'articule autour du **plan de qualification** (*voir l'Annexe 1*). C'est un document général rédigé par l'équipe projet qui définit le niveau de qualification à exécuter. Il est considéré comme référentiel qualité dans le cadre d'inspections de la part des autorités sanitaires, car il permet de présenter une vue d'ensemble de la qualification et prouver le respect des BPF.

Le plan de qualification a pour visée de régir l'ensemble des activités de qualification et de décrire les mesures (démarches) à mettre en œuvre, ainsi que les personnes responsables de chaque action et les tests à effectuer. Il sert également de guide pour les personnes qui dirigent et accomplissent les opérations. En effet, il expose le programme prévu (but, durée) et permet d'anticiper les coûts, tout en mentionnant également :

- les locaux
- les équipements
- le programme de formation du personnel
- une définition des référentiels (BPF, cGMP)
- une liste des procédures opératoires de fonctionnement
- le programme de maintenance
- une liste des protocoles de qualification
- le mode d'approbation des résultats
- le mode d'archivage de la documentation

Bien que les autorités et les règles des BPF n'imposent aucune exigence concernant la portée de la qualification, il contient non seulement une évaluation des risques, réalisée en groupe de travail pluridisciplinaire, mais aussi les critères de réussite, à savoir les paramètres et leur criticité à partir desquels vont découler le contenu des QI, QO et QP et leurs protocoles respectifs. Cette analyse des risques détermine donc le champ d'application et l'étendue de la qualification.

Chaque phase de qualification doit être autorisée avant lancement et prend fin avec le résumé écrit des résultats dans le rapport correspondant. En bref, toutes les activités doivent être planifiées et tous les éléments clés doivent être documentés.

Les **procédures** sont également des documents charnières qui constituent des sources de référence. Il est possible de retrouver dedans toute sorte d'informations, telles que :

- le plan de l'atelier de production et la description des locaux
- les caractéristiques de l'environnement, du matériel et des utilités
- des renvois à des procédures opératoires d'utilisation, de maintenance, d'étalonnage des instruments de mesure, etc...
- les objectifs à atteindre
- les points critiques à qualifier
- les essais qui seront à réaliser, les plans d'échantillonnage et de contrôle, les méthodes d'analyse à utiliser
- les résultats attendus et les critères d'acceptation

Des **rapports** reprennent les **protocoles** suivis et les résultats obtenus à l'issue de chaque étape. L'approbation de ces rapports par le groupe de travail conditionnera le passage à l'étape suivante. Dans certains cas et en fonction des résultats, l'étape ne peut être immédiatement clôturée, ce qui engendre obligatoirement l'élaboration et la mise en œuvre de tests complémentaires.

L'ensemble de la documentation est révisable à n'importe quel moment, même en cours de qualification.

2.4. Processus de qualification d'un équipement : les différentes étapes

2.4.1. Introduction : qu'est-ce qu'un équipement / machine ?

Quel que soit son niveau de complexité, le cycle de vie d'une machine ou d'un équipement de travail est jalonné de plusieurs étapes fondamentales : conception, acquisition, exploitation, maintenance, opérations de revente, location, prêt, cession ou mise au rebut. A chacune de ces étapes, les concepteurs et les utilisateurs ont un rôle à jouer et des actions à entreprendre.

« Les équipements de travail sont les machines, appareils, outils, engins, matériels et installations. » (9)

Mélangeur, lit d'air fluidisé, presse à comprimé, géluleuse, turbine de pelliculage... Tous ces équipements de travail ont en commun de convertir l'énergie qu'ils utilisent, par le biais des mécanismes, pour agir sur de la matière, la travailler, la transformer. Ce sont des «machines». (10)

Une machine est « **un ensemble équipé ou destiné à être équipé d'un système d'entraînement autre que la force humaine ou animale appliquée directement, composé de pièces ou d'organes liés entre eux dont au moins un est mobile et qui sont réunis de façon solidaire en vue d'une application définie.** » (11)

Est aussi considéré comme une machine « **un ensemble de machines ou de quasi-machines (12)² [...] qui, afin de concourir à un même résultat, sont disposées et commandées de manière à être solidaires dans leur fonctionnement.** » (11)

Cela signifie que plusieurs machines ou quasi-machines liées fonctionnellement constituent une seule machine : c'est par exemple le cas d'une ligne de production automatique de granulation ou de compression.

² Quasi-machines : « **ensemble qui constitue presque une machine, mais qui ne peut assurer à lui seul une application définie.** Une quasi-machine est uniquement destinée à être incorporée ou assemblée à d'autres machines ou à d'autres quasi-machines ou équipements en vue de constituer une machine [...]. Un système d'entraînement est une quasi-machine. »

2.4.2. Expression du besoin

L'initiation d'un projet d'acquisition d'un nouvel équipement se fait après l'expression d'un besoin émanant de plusieurs services. Afin d'acquérir une machine sûre et efficace (compte tenu des obligations de l'employeur), il est primordial de définir aussi précisément que possible le besoin que celui-ci soit clairement identifié et exprimé.

L'expression du besoin va quant à lui dépendre du type d'acquisition que l'on désire réaliser :

- Dans le cadre de **machines de série** ou **machines dites « catalogue »**, cette définition du besoin permet de retenir l'équipement le mieux adapté parmi ceux proposés sur le marché.
- Dans le cadre d'achat **d'équipements spécifiques** ou « **à la carte** » (machines de série adaptables, machines spéciales, lignes de production...), l'expression du besoin permet d'imposer des spécifications au constructeur dans un cahier des charges. Ce document va servir de base permettant aussi au constructeur de procéder à une analyse des risques pertinente pour la conception d'un équipement adapté à la demande. (10)

La définition du besoin a pour objectif de décrire clairement :

- la (ou les) **fonction(s)** à assurer ;
- la **production** en termes de performances (quantité, qualité, fiabilité, coûts).

D'autre part, lors de l'achat de machines neuves, il est important de considérer les évolutions probables de la production. En effet, lors de l'expression du besoin, il ne faut pas se cantonner aux deux seuls critères mentionnés ci-dessus. Le besoin doit aussi s'exprimer à travers les usages attendus, de sorte à rendre aisées et sûres l'utilisation et la maintenance de l'équipement : nettoyage, réglage, dépannage, montage et démontage d'outils ou de parties de l'équipement. Pour cela, il peut s'exprimer par exemple en termes de durées maximales allouées et de « confort » (accessibilité, espace et éclairage suffisants...) pour effectuer ces opérations.

Sont à définir également tous les critères liés aux différents emplacements de travail et à leur accès, de sorte que la conception de l'équipement tienne compte des principes de l'ergonomie.

En somme, l'expression du besoin doit prendre en compte les critères suivants :

- **Fonctions** à assurer par la machine ou l'équipement
- **Exigences de production** (performances)
- **Maintenance, réglages, nettoyage**
- **Conditions et contraintes d'implantation**

2.4.3. Le cahier des charges utilisateur (CCU) ou user requirements specification (URS) et cahier des charges « technique » (CDC)

Une fois le besoin exprimé, toutes les informations liées à celui-ci vont être rassemblées par le Chef de projet. Ce dernier va les synthétiser et les retranscrire dans un document que l'on appelle l'**URS** (User Requirements Specification) ou le **CCU** (Cahier des Charges Utilisateur). (13)

Les BPF établissent que « *les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU doit être un point de référence tout au long du cycle de validation.* » (4)

Comme le précise les BPF, le CCU est l'outil clé à travers lequel le besoin est exprimé factuellement. Elles le définissent comme suit : « *Ensemble de critères relatifs au propriétaire, à l'utilisateur et à l'application technique nécessaires et suffisants pour créer une conception faisable répondant à l'objectif visé du système.* » (4)

Il a donc pour but de répondre à la question suivante : **Que voulons-nous exactement ?**

Une fois validé par l'équipe projet, le CCU constitue l'élément déclencheur de l'appel d'offres auprès de fournisseurs qui s'appuient sur ce document pour émettre. Ces derniers s'appuient sur ce document pour émettre une offre chiffrée et des délais de réalisation. S'en suit la sélection de l'offre la plus en adéquation avec ce qui a été établi au sein du CCU, en l'occurrence l'offre répondant au besoin. Une fois le (ou les) prestataire(s) retenu(s), il est annexé au contrat. Il s'agit là d'un élément essentiel de la relation entre l'utilisateur et son (ou ses) fournisseur(s), étant donné qu'un CCU bien rédigé réduit tout litige ultérieur.

Pour élaborer un tel document, il est nécessaire d'associer à sa rédaction l'ensemble des parties prenantes de l'entreprise rattaché au projet (*voir 2.3.3 Constitution du groupe de travail de la référence*). Afin d'expliciter le besoin sous toutes ses « coutures », le CCU doit définir précisément chacun des points suivants (10) (*voir l'Annexe 2*):

- **Nature du besoin**
- **Critères de performance**
- **Limites de la fourniture**
- **Population utilisatrice**
- **Usages attendus** : cette description doit se baser sur des analyses d'activités et le retour d'expériences constatées sur des machines comparables
- **Exigences pour la maintenance** (accès, conditions d'intervention, durées allouées...)
- **Responsabilités des services** (notamment qui est responsable de la procédure de certification de conformité)
- **Conditions et contraintes liées au site d'implantation** (configuration du site et de la zone d'implantation, moyens de manutention, raccordements en énergie, éclairage...)
- **Conditions de livraison et de montage** sur le site d'implantation
- **Normes à respecter** (exigences qualité)
- **Marques de composants** (électriques, pneumatiques, hydrauliques...) **à employer** afin de faciliter la maintenance
- **Conditions de réception**
- **Conditions de formation des personnels de production, de réglage et de maintenance**
- **Conditions d'accord si une partie de la maintenance reste le monopole du constructeur**

La détention de la part de l'utilisateur d'un équipement ou d'une ligne de production similaire à la future acquisition facilitera la construction du CCU. En effet, le recueil d'événements passés, d'incidents survenus, les améliorations apportées, mais aussi les évolutions réglementaires, vont enrichir ce CCU jusqu'à un niveau très détaillé.

Une fois le CCU construit, le Responsable projet issu du département technique est en charge de la rédaction du CDC « technique », c'est-à-dire qu'il va traduire le CCU ou l'URS en spécifications :

- **Spécifications techniques ou de la conception (design specification (DS)) :** caractéristiques et informations détaillées de l'équipement ou de l'installation à acquérir, les aménagements à prévoir, les accessoires, la documentation requise. La preuve attestant que la spécification de la conception est satisfaite est amenée lors de la Qualification d'Installation.
- **Spécifications fonctionnelles (functional design specification (FDS)) :** fonctionnement de l'équipement, plan d'implantation... Celles-ci doivent répondre aux exigences de l'utilisateur et seront vérifiées lors de la Qualification Opérationnelle.

Le Responsable projet diffuse ensuite l'ensemble des éléments aux équipementiers, à savoir le plan de qualification, le CCU et le CDC « technique ». En retour, ceux-ci doivent transmettre une description détaillée de l'équipement/l'installation qu'ils proposent dans laquelle on retrouvera globalement la conception, le fonctionnement ainsi que les performances.

Dans certaines mesures, le client peut auditer le fournisseur afin de vérifier ses installations, ses procédures, sa capacité de production, etc...

Le choix du fabricant se fait généralement en fonction de :

- ses standards de qualité de conception, de développement, de fabrication ;
- ses standards de conformités réglementaires ;
- ses prestations d'assistance technique et son service après-vente.

La documentation attestant de la conformité de l'appareillage aux normes de fabrication en vigueur doit être obligatoirement fournie lors de la livraison de l'équipement.

S'il subsiste des difficultés particulières à respecter certaines clauses, il est recommandé de rédiger le CCU de façon à ce que le fabricant soit force de proposition sur d'éventuelles solutions qui seront bien entendu à valider par le client. Un CDC n'a d'utilité que si l'atteinte des objectifs fixés est vérifiée avant la mise en production de la machine, d'où l'importance d'une qualification de celle-ci. A ce titre, il est commun que des clauses de paiement restrictives conditionnent la réception, au cas où ces objectifs ne seraient pas atteints.

Il faut toujours garder à l'esprit que si les besoins utilisateurs sont bien définis à la base, les étapes de qualification seront d'autant plus faciles à élaborer, à mettre en place et à suivre. Enfin, le CDC constitue la base de la Qualification de Performance.

2.4.4. Qualification de la Conception (QC)

Les BPF déclarent que « *La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.* » (4)

La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée au cours de cette étape.

La QC débute parallèlement au démarchage du potentiel prestataire de service puisqu'elle aidera à sa sélection. En effet, suivant les retours fournisseurs, cette phase correspond à la « *vérification documentée que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé.* » (4)

Il s'agit là de la phase la plus importante du processus de qualification, car on va s'assurer que le CDC est bien rempli par l'équipement sur lequel l'utilisateur souhaite se positionner, ce qui permettra de valider le choix de la société avec laquelle on désire travailler.

La QC se poursuit après la commande de l'équipement ou du système auprès du fournisseur retenu, le client vérifiant par conséquent que le matériel en cours de conception répond aux exigences préalablement établies et que les éléments critiques sont maîtrisés. A cet effet, des revues de conception sont régulièrement organisées.

Une fois l'équipement conçu, deux phases de tests vont se succéder : test d'acceptation en usine (TAU) et sur site (TAS).

2.4.5. Test d'acceptation en usine (TAU) ou factory acceptance test (FAT)

Selon les BPF, le FAT (Factory Acceptance Test) est défini de la façon suivante : « *Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.* » (4)

Le FAT consiste en la réception préalable de l'équipement, directement en usine chez l'équipementier, suivant la grille de tests définis et après approbation de l'analyse fonctionnelle de celui-ci (résultats du FAT). Il a également pour but de donner une première vision de la future documentation fournie avec l'installation.

Au cours d'un FAT, on cherche à établir la preuve documentée que l'appareil ou le système a été fabriqué et fonctionne conformément aux spécifications. Son objectif est de montrer la bonne conception par une série de tests vérifiant la conformité d'exécution par rapport au CCU, plans approuvés, BPF, etc...

Un autre intérêt du FAT, qui n'est pas négligeable, est la possibilité au cours de cette étape, de modifier ou d'améliorer directement l'équipement conçu, ce qui représente des gains de temps et d'argent considérables pour le service utilisateur. C'est l'occasion pour le

personnel de terrain et ainsi que la maintenance de bénéficier d'une première approche afin de se familiariser avec l'équipement, et de s'informer sur place auprès du fabricant.

La livraison sur le site du client sera conditionnée par la conformité des résultats de l'ensemble des tests réalisés lors du FAT. Une fois l'essai de réception en usine réussi, l'appareil ou le système est réceptionné par le client chez le fabricant et reçoit la validation de la livraison.

Remarque : « Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du TAU, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité. » (Annexe 15 de la référence (4))

La QC s'achève par la validation de la livraison de l'équipement sur site, une fois l'essai de réception en usine réussi.

2.4.6. Test d'acceptation sur site (TAS) ou site acceptance test (SAT)

Avant la mise en service, l'entreprise utilisatrice doit procéder à ce qu'on appelle le SAT (Site Acceptance Test) ou l'essai de réception sur site. Il correspond à la réception finale de l'équipement chez le client, après une nouvelle vérification de la conformité d'exécution par rapport aux spécifications mentionnées dans le CCU ou à la description fonctionnelle, et à la conformité relative à la réglementation applicable, permettant l'installation définitive de l'équipement.

Le SAT est découpé en 3 phases successives qui sont : la Qualification d'Installation (QI), la Qualification Opérationnelle (QO) et la Qualification de Performance (QP).

Préalablement à l'arrivée de l'appareil sur le site, il est impératif de préparer le local à son entrée. Il faut pour cela une description précise de l'environnement indispensable à son bon fonctionnement : surface nécessaire, raccord aux utilités (vapeur d'eau, gaz, électricité...). C'est pourquoi, il est important de tirer profit du FAT chez le fabricant afin de recueillir ces informations.

Le SAT a pour objectif de montrer la bonne installation de l'équipement sur le site client par une série de tests (QI/QO/QP). Il démontre la conformité de l'installation fournie par le fabricant, tant au niveau de la conception que sur le plan documentaire.

C'est au moment de la livraison que les documents nécessaires à la rédaction des protocoles de QI, QO et QP sont recueillis. En effet, afin d'être assuré de son obtention et d'éviter toute relance du fournisseur, la documentation fournie par le vendeur (manuel d'utilisation, plan de conception, manuel de maintenance) doit être livrée en même temps que l'équipement. Ces éléments doivent être rigoureusement classés et identifiés.

2.4.7. Qualification d'Installation (QI)

De prime abord, la QI doit être réalisée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes. Cette qualification s'effectue lors de la mise en place de l'équipement au sein de l'atelier de production, en présence du fournisseur, et reprend l'ensemble des éléments répertoriés dans le CCU et dans la QC, lors de la mise en place de l'équipement au sein de l'atelier de production.

Selon les BPF, la QI est définie comme étant la « *vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.* » (Annexe 15 de la référence (4))

La QI consiste à établir la preuve documentée que l'appareil ou le système a été livré en bon état, complet et conformément à la documentation précédemment spécifiée. Elle doit permettre de déceler des défauts de conception, de fabrication, et d'installation par un simple contrôle visuel.

Une fois la première inspection visuelle de l'équipement réceptionné terminée, celui-ci va être installé dans un box attitré, conformément aux indications du fabricant. Lors de l'installation, les instruments, tels que les sondes, vont être étalonnés et réglés si cela n'a pas déjà été fait durant le SAT. C'est également au cours de cette manipulation que les utilisateurs, à savoir le personnel de terrain et le service Maintenance, sont formés et initiés à son maniement par le fournisseur.

L'objectif de la QI est donc de vérifier que l'équipement livré est correctement installé, et que tous les outils et sous-ensembles sont présents et connectés. Pour cela, il faut s'assurer que toutes les informations sont bien renseignées et que les contrôles « **statiques** »³ de l'installation, vérifient que tous les éléments critiques sont correctement montés et correspondent à la conception prévue.

Concrètement, il va falloir contrôler plusieurs points, à savoir :

- l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ;
- la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;
- le respect des matériaux de construction ;
- la documentation : instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, exigences de maintenance de la part du fournisseur...

Le fournisseur vérifiera de son côté que les documents techniques, les procédures nécessaires ainsi que les cahiers d'intervention existent chez le client.

L'ensemble des activités qui ont été entreprises et les anomalies rencontrées sont documentées dans un rapport de QI, dont la validation par le service Qualité constitue la condition préalable de la QO consécutive.

³ Tests statiques : tests réalisés sans démarrer l'équipement → par exemple, tests d'étanchéité, vérification des connexions, etc...

Remarque : en terme de documentation, peu importe l'étape qu'il s'agit (QC/QI/QO/QP), les dossiers de qualification sont toujours constitués de la même manière, à savoir deux parties, dont l'une comprend le protocole, et l'autre le rapport. Le protocole décrit ce que l'on souhaite vérifier et inclut les critères d'acceptation de chaque élément à qualifier. Le rapport, quant à lui, recense ce qui a été réalisé et apporte la décision finale au regard des résultats des essais effectués.

2.4.8. Qualification Opérationnelle (QO)

La QO intervient directement à l'issue de la QI, lorsque le rapport est approuvé.

La QO correspond à la « *vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées.* » (Annexe 15 de la référence (4))

Lors de cette étape, l'industriel doit vérifier le bon fonctionnement de l'équipement, tel qu'il est attendu, et les plages spécifiées en contrôlant **indépendamment**, par une série de tests « **dynamiques** » (en démarrant l'équipement) et sur une partie précise de l'installation, l'ensemble des fonctions. Il s'agit de tester en mode dégradé la capacité de l'installation à réaliser ce pour quoi elle a été acquise. Elle se fait généralement à **vide**, même si parfois l'utilisation d'un placebo s'avère nécessaire.

Les BPF demandent à ce que la QO comporte au moins les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu
- Tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case ») : étude des variables critiques

Exemples de quelques tests de QO :

- Tests de fonctionnalité de l'installation
- Vérification des boucles critiques⁴ avec des étalons raccordés aux étalons internationaux et nationaux
- Tests des alarmes...

Au sein du protocole, il sera possible de retrouver une description des méthodes d'analyse des résultats, le nombre d'essais à réaliser pour rendre les tests significatifs, ainsi que les critères d'acceptation. Ces éléments vérifieront ainsi les conditions de fonctionnement utilisées lors de la mise en service de l'équipement, que celui-ci est donc adapté à sa future utilisation.

⁴ Ce que l'on entend par boucles critiques est un regroupement de fonctionnalités, sur une partie précise d'un équipement de complexité élevée, impliquées de près dans le pilotage du procédé.

Une QO convenablement exécutée doit permettre la finalisation :

- des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage ;
- des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

A cette phase de la qualification, les modes opératoires normalisés pour les utilisateurs, les plans de maintenance et les journaux de bord doivent être disponibles. Il est en outre stipulé à quelle fréquence et pour quels changements une requalification de l'installation doit être nécessaire.

La QO est déclarée exécutée conforme dans le rapport correspondant où figurent les anomalies rencontrées et les signatures. Une fois validé par les parties prenantes du projet et approuvé grâce à la signature apposée du service Qualité, le rapport permet la mise en exploitation officielle de l'installation.

2.4.9. Qualification de Performance (QP)

La QP, étape finale du processus de qualification, doit être normalement effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien.

Point d'orgue du processus de qualification, la QP est défini comme suit : « *vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.* » (Annexe 15 de la référence (4))

Il s'agit d'établir ici la preuve documentée, en démontrant que l'appareil produit les résultats exigés de façon reproductible (c'est-à-dire à démontrer sa capacité et sa capabilité à produire dans une plage donnée pendant un temps donné), à l'état **chargé** (présence d'un produit de simulation/placebo), et dans des conditions de fonctionnement de routine.

Elle dépend du rôle de l'équipement dans le procédé et de son niveau de complexité. C'est une phase de tests **dynamiques** visant à contrôler, concomitamment et de manière renforcée, les fonctions directement liées à la performance de l'équipement établie dans le CCU. La QP vérifie que le système peut délivrer un résultat prédéterminé et attendu sur le produit fabriqué.

Concernant la mise œuvre de ces tests de QP, les BPF expriment la chose suivante :

« *La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :*

- *Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire des cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée.*
- *Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.* » (Annexe 15 de la référence (4))

Une nouvelle fois, il s'agit là de recommandations d'ordre général. C'est pourquoi, l'interprétation et le libre arbitre concernant le champs d'application de la QP, et sa frontière avec la validation, sont très controversés entre les différents établissements.

En effet, pour certaines entités, et selon l'analyse des risques établie, les conditions les plus défavorables (en anglais « worst case », notion citée dans le paragraphe précédent) peuvent faire partie de la QP. Divergeant des conditions idéales, ces états de fonctionnement peuvent montrer dans quelle mesure la qualité du produit est concernée. Dans ce cas de figure, il peut être préférable de l'effectuer simultanément à la QO ou à la validation du procédé.

Par exemple, les cadences mini et maxi d'une presse à comprimés, ou encore les charges mini et maxi d'une turbine de pelliculage seront testées au cours de la QP.

Pour d'autres entités, la QP est une phase bien distincte, dans laquelle les notions de produit et de procédé sont écartées, afin de ne prendre en considération uniquement l'équipement qui a été acheté.

De plus, les BPF ne précisent rien sur les tests à réaliser, ni sur la durée de la surveillance. Il est à la charge de l'industriel d'imaginer un plan qui mettra l'installation sous surveillance pendant une période de temps donnée. Pour cela, il faudra aller chercher des informations et recommandations ailleurs que dans le guide des BPF.

L'intérêt d'une QP réside dans plusieurs points :

- C'est un requis des BPF.
- Elle permet de s'assurer que les performances du matériel commandé sont en adéquation avec le CCU.
- Elle sert de support dans l'établissement d'un nouveau CCU, permettant de transposer les paramètres d'un équipement à un autre.
- Au travers d'une QP existante, il est possible :
 - de distinguer rapidement ce qui doit être analysé durant la QP d'un autre équipement de même type (exemple de presses à comprimés de constructeurs différents)
 - de se baser sur le rationnel des tests précédemment réalisés, ce qui évite de faire les tests de façon empirique lors d'une nouvelle QP

L'équipement est enfin déclaré qualifié dès lors que le rapport final de QP est validé et approuvé par les personnes responsables, ce qui va contribuer à sa libération pour son utilisation en production de routine. En effet, une fois la QP achevée, une revue finale de l'ensemble du dossier de qualification est nécessaire pour s'assurer que tout ce qui était mentionné dans le plan de qualification a été réalisé et s'est déroulé convenablement. De plus, il faut vérifier également que toutes les actions correctives ont été effectuées et les non-conformités levées.

Le service AQ déclare alors donc l'installation qualifiée et utilisable par le service concerné.

Remarque 1 : *dans le cadre de la qualification de l'équipement ou d'une validation quelconque, il convient généralement d'appliquer le principe du « autant que nécessaire, mais aussi peu que possible », pour ne pas mobiliser trop de ressources, et donc rester économique.*

Remarque 2 : *afin de réduire la charge de travail liée à l'élaboration des documents de qualification, et ainsi gagner en efficience, il est possible de se servir des documents déjà existants.*

2.4.10. Mise en œuvre des tests et gestion de leur traçabilité

Les tests et les modes opératoires associés sont définis dans des documents spécifiques appelés **instructions de travail**.

Il existe deux types d'instructions de travail :

- celles qui sont intégrées au dossier de qualification ;
- celles qui sont rattachées à la re-qualification périodique / systématique.

Concernant les tests, les instructions de travail qui leur sont associées précisent le processus et leurs conditions de mise en œuvre. C'est le service Qualification qui est en charge de rédiger, gérer et archiver ces dossiers générés et les instructions de travail associées.

2.4.11. Gestion des écarts

Tout écart ou résultat non conforme avec l'accord préalable doit être expliqué, justifié, et doit préciser s'il impacte ou non la conclusion sur le statut qualifié.

Peu importe la phase de qualification, tout écart au protocole doit être tracé :

- par une déviation, si l'écart est bloquant
 - o Exemple d'écart bloquant : non-conformité d'une mesure d'hygrométrie à une consigne en-dehors de la plage d'utilisation de l'équipement / de l'installation.
- par une fiche d'anomalie, si l'écart est non bloquant
 - o Exemple d'écart non bloquant : plan à mettre à jour, documentation technique manquante.

Les notions de bloquant / non bloquant sont définies au moment de la rédaction des documents de qualification ou dans leurs conclusions. Dans tous les cas, une justification doit être apportée.

Les déviations et les fiches d'anomalie doivent être intégrées au dossier de qualification avant la signature de l'autorisation de passage en production de l'équipement par l'AQ.

2.5. Suivi de la qualification

Cependant, bien que l'équipement soit autorisé à être utilisé pour la production de routine, la qualification de celui-ci ne s'arrête pas pour autant. En effet, elle n'est jamais totalement terminée, et ne s'arrête qu'au retrait de l'équipement. Il est très important de garder à l'esprit que le statut « validé » est un statut fragile. La qualification est donc un équilibre instable qui doit être validé et revalidé à intervalles réguliers, car tout équipement nécessite d'être entretenu et maintenu à une certaine fréquence, afin de garantir le fonctionnement optimal et la qualité des produits fabriqués ⁵.

La réussite de la qualification est un des critères indispensables à la validation global du procédé de fabrication dans lequel est intégré l'appareil. Le maintien du statut « qualifié » de l'équipement est assuré par la maîtrise des changements / modifications.

2.5.1. La maîtrise des changements/modifications (ou Change Control (CC))

Le contrôle des changements ou CC est un « *système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés.* » (Annexe 15 de la référence (4))

Ces représentants vont analyser les changements de par leur impact qualité et économique. « *L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système.* » (Annexe 15 de la référence (4))

En cas de modifications sur l'équipement / l'installation, un CC est ouvert. La qualification est alors adaptée au niveau de la modification et documentée soit, à minima, par la réalisation d'une vérification issue d'une instruction de travail, soit par la rédaction d'un addenda.

Pour des modifications simples liées à un CC, et qui n'engendrent pas une analyse de risque complexe, une instruction de travail détaillant le test est joint directement au CC sans création d'addenda. Toutefois, l'évaluation de l'impact de la modification est justifiée dans le CC. L'instruction de travail doit être approuvée par le service AQ et jointe directement dans le CC. Une fois l'autorisation de passage en routine donnée, une impression papier est réalisée, celle-ci est jointe au dossier de qualification en vigueur.

Peu importe le type de modification apportée lors des différentes étapes de conception, fabrication, installation, mise en route et exploitation, toute modification doit être documentée et archivée, justifiée et acceptée sous une responsabilité précise.

⁵ Ce passage est une retranscription d'un cours dispensé par le professeur NANDE :
QUALIFICATION – VALIDATION. Faculté de Pharmacie Philippe MAUPAS, Tours, 2016, 12 p.

Remarque : une modification majeure est une modification qui a un « impact majeur » sur la sécurité pharmaceutique. Il est formellement interdit dans un système qualité d'une industrie pharmaceutique de :

- *brider ou shunter une sécurité pharmaceutique sans l'autorisation des autorités compétentes et/ou sans la notifier dans le dossier de lot ;*
- *modifier un équipement sans appliquer la procédure de maîtrise des modifications.*

Un système qualité efficient doit suivre le principe suivant : « Respecter les règles, sortir les défauts de l'ombre et encourager l'expression de chacun lorsqu'il est confronté à un problème. Les preuves sont des justifications enregistrées, et tout doit être monitoré. »

L'impact de la modification doit être apprécié en fonction des phases amont et aval de l'étape du procédé concernée. Sont pris également en compte pour l'évaluation de la modification, l'environnement et la relation de cette étape avec les autres composantes du procédé, ainsi que la qualité finale du produit. La communication auprès de la « gestion de projet » doit être assurée afin d'éviter la surenchère de tests et de vérifications. De plus, le niveau de criticité de la modification doit être déterminé de façon objective grâce à une analyse de risques.

2.5.2. Re-qualifications ou re-contrôles

Suite à l'actualisation des réglementations (BPF et cGMP), et dans le but de conserver en permanence l'état validé, il est dorénavant exigé de mettre en place une vérification continue du procédé de fabrication (« ongoing process verification ») à la place d'une revalidation régulière. Cette nouvelle approche exclut la notion de cycle de vie d'un procédé de fabrication au dépend de la validation globale du procédé dans son ensemble.

Concernant la qualification des appareils, cela implique une répétition planifiée et compréhensible de tests de QO et QP afin de maintenir l'état qualifié de l'appareil ou du système : il s'agit là de phases de **re-qualification**.

Les BPF expriment les propos suivants la concernant : « *Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.*

Quand une re-qualification est nécessaire et effectuée selon une périodicité précise, cette périodicité doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. Par ailleurs, la possibilité de changements mineurs avec le temps doit être évaluée. » (Annexe 15 de la référence (4))

La réalisation d'une re-qualification, généralement QO ou QP, s'effectue systématiquement après installation d'un nouveau système, réparations importantes, déplacement ou longue période de temps sans utilisation. La fréquence de celle-ci est déterminée à partir d'analyse de risques des points critiques du système. Pour cela, deux « catégories » de re-qualification existent :

- **Re-qualification systématique** : elle est réalisée à intervalles réguliers et définis pour la plupart des opérations de production et de contrôle : simple examen. Elle s'effectue à partir des points critiques définis, selon les fréquences procédurées et/ou en respect avec les réglementations qui l'imposent, ou encore à cause d'une maintenance planifiée l'exigeant (démontages, remontages d'organes essentiels...).
- **Re-qualification suite à une modification** : elle est réalisée exceptionnellement chaque fois qu'un élément significatif (pièces essentielles d'un équipement ou d'un composant par exemple) sera changé ou réparé dans le matériel, les installations, les méthodes, et les procédures. L'impact de chaque modification doit être évalué afin de statuer sur la revue de la qualification ou non.

De plus, des **re-contrôles** de type étalonnage des dispositifs de mesure doivent être réalisés à intervalles réguliers et définis à l'issue de la qualification. En effet, un instrument de mesure (sonde de température, d'hygrométrie...) dont la valeur relevée sort des limites d'étalonnage peut engendrer de graves conséquences sur le procédé de fabrication. Ces interventions sont tracées et suivies dans le logbook de l'équipement concerné.

3. CONCLUSION

Dans un environnement régulé, la qualification des installations, locaux et équipements est une nécessité pour garantir la qualité des produits fabriqués. Elle s'adresse aux utilisateurs de l'industrie pharmaceutique et aux fabricants, dès la rédaction du CCU et jusqu'à l'approbation finale du dossier de qualification.

Bien qu'elle engendre des coûts et mobilise énormément de ressources au premier abord, la qualification présente un intérêt majeur par la suite, étant donné qu'elle s'avère être un bon moyen de maîtriser les coûts dus à la non-qualité (produits non conformes aux spécifications), en évitant toute mauvaise surprise lors de l'exploitation de la machine. En effet, préserver la qualité constante des produits évite des rappels de lots onéreux et améliore la satisfaction client.

Au-delà d'être un requis qualité, c'est également une exigence réglementaire : l'entreprise doit être en mesure d'apporter la preuve documentée de l'étendue des qualifications réalisées, mais aussi les résultats démontrant la conformité par rapport aux spécifications définies. Pour cela, l'industriel doit interpréter les contraintes réglementaires pharmaceutiques souvent très théoriques, imposées par les BPF tout en « jonglant » avec les différentes sources d'informations pour l'élaboration d'un plan de qualification.

La qualification est un processus dynamique et continu, en perpétuelle évolution, qui s'applique tout au long de la vie d'un équipement. Des tests de QO peuvent être exécutés lors d'une opération de maintenance ou à une fréquence régulière dans le cadre d'une re-qualification. Les éléments dont le remplacement est nécessaire sont inclus dans le programme de maintenance préventive ; ce type de changement doit être documenté mais n'engendre pas de re-qualification. En effet, tous les équipements ne sont pas à qualifier, cela dépend de leur rôle dans le procédé de fabrication, et de leur niveau d'élaboration. C'est pourquoi, seuls les appareils ayant un impact direct ou indirect sur la qualité finale du produit sont soumis à une telle procédure. De plus, s'il s'agit d'une installation composée de plusieurs machines interagissant ensemble, des éléments indépendants peuvent subir une qualification séparée.

Enfin, en cours de qualification, ou à l'issue de celle-ci, il est primordial que l'équipement soit clairement identifié comme étant « en cours de qualification » ou « qualifié », afin de sécuriser l'usage d'une machine pour laquelle il sera impossible de justifier la validité des résultats. Une fois qualifié, l'équipement doit également comporter la date de qualification et celle de la prochaine re-qualification systématique ou du re-contrôle.

Ainsi, tout nouvel équipement arrivant sur un site industriel doit être qualifié selon cette procédure.

Comme nous avons pu le voir précédemment, la frontière entre la QP et la validation de procédé est, à l'heure actuelle, un point toujours très discuté entre les professionnels de l'industrie pharmaceutique. Cet amalgame vient du fait que les textes réglementaires ne sont pas suffisamment explicites pour une intelligibilité et application se voulant universelles, ce qui laisse la porte ouverte à l'interprétation de chacun. Il incombe pleinement au parti pris de distinguer la QP comme étant une phase indépendante qui ne relève aucunement du champ d'application de la validation de procédés. Dans le chapitre suivant, il sera exposé toute la réflexion ayant mené au développement d'une méthodologie de QP.

« La solidité de l'ensemble dépend de la solidité du maillon le plus faible »

CHAPITRE 2 : CONCEPTION D'UNE METHODOLOGIE DE QUALIFICATION DE PERFORMANCE

1. ANALYSE FONCTIONNELLE D'UN EQUIPEMENT

Comme nous avons pu le voir précédemment dans la partie *2.4.1 Introduction : qu'est-ce qu'un équipement / machine ?*, un équipement est un ensemble équipé d'un système d'entraînement, composé d'éléments mobiles, liés entre eux de façon solidaire en vue d'une application définie. Son rôle est de convertir l'énergie qu'il utilise, par le biais de mécanismes, pour agir sur de la matière et ainsi la « transformer ».

Afin d'établir une méthodologie de QP claire et logique, il est indispensable de comprendre l'architecture interne du fonctionnement d'un équipement quelconque.

Pour comprendre et expliciter l'analyse fonctionnelle d'un équipement, on va se servir du manuel de formation Nodes « *Principes et Analyse NODES* »⁶, qui s'appuie sur la méthode ISA-S88.

Remarque : pour information, NODES est un logiciel d'automation (14)⁷ déployé au sein de supervisions d'équipement.

1.1. Qu'est-ce que la norme ISA-S88 ? (La norme ISA88 « Batch Control » Présentation et Etat des travaux)

L'ISA signifie Instrumentation, Systems, and Automation Society, autrefois appelée the Instrumentation Society of America. Il s'agit d'une association de professionnels fondée en 1945, qui intervient dans le domaine de l'instrumentation et de l'automation dans toutes les industries.

ANSI/ISA88.00.0x standard "Batch Control", également appelée « ISA-S88 » est une norme qui doit permettre la reconfiguration de l'outil de production.

⁶ Principes et Analyse Nodes fait référence à un manuel de formation établi par Monsieur F. GRISEL, ayant contribué à la rédaction de cette partie : **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**. Sanofi, Compiègne, 2017, 97 p.

⁷ Automation : consiste à utiliser les services d'un logiciel dans une application informatique. Elle peut être considérée comme une procédure d'automatisation.

Automatisation : substitution d'une ou de plusieurs machines à l'homme pour réaliser de manière automatique un programme déterminé d'opérations (15).

1.2. Quel est le fondement de cette norme ? Quel est son intérêt ?

Dans le monde de l'industrie, il existe différents types de production :

- **Production continue** : dans l'idéal, chaque équipement fonctionne à un régime stable et exécute une fonction process dédiée. Le produit sort donc de l'installation en flux continu (*Figure 3*).
→ Exemples : raffinage, production d'énergie...

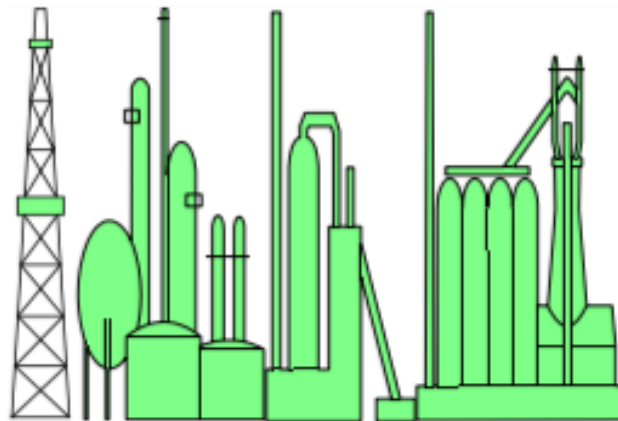


Figure 3 – Schéma descriptif d'une installation de production continue (16)

- **Production discrète** (*Figure 4*) : une quantité spécifiée de produit est déplacée entre les différents postes de travail, c'est pourquoi chaque pièce doit maintenir son identité.
→ Exemples : assemblage automobile...



Figure 4 – Schéma descriptif d'une production discrète (16)

- **Production batch** (Figure 5) : les produits sont fabriqués en lots et ont en commun matières premières et historique de fabrication. Pour cela, un même équipement peut exécuter plusieurs fonctions process.
 → Exemples : industries chimiques, pharmaceutiques, agro-alimentaires...

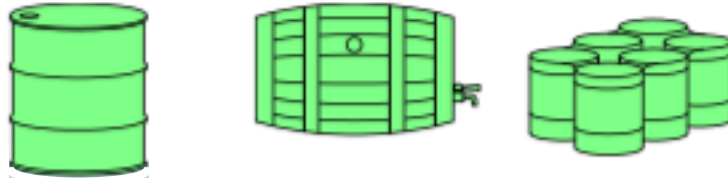


Figure 5 – Schéma descriptif d'une production de type « batch » (16)

La norme ISA-S88 a été développée pour répondre aux problèmes particuliers des procédés type batch, et plus précisément aux dysfonctionnements liés à la flexibilité des unités de production. Elle s'applique à tous les types de procédés de fabrication, quel que soit le degré d'automatisation ou de complexité de l'équipement comme les concepts de la norme sont généralisables. En d'autres termes, c'est un référentiel méthodologique d'automatisation globale.

1.3. En quoi consiste-t-elle ?

La norme ISA-S88 n'est pas seulement une norme pour un logiciel de supervision. C'est aussi un état d'esprit qui amène à une meilleure conception et compréhension des systèmes, dont les conséquences sont une amélioration du contrôle de la production, et une réduction des coûts.

En outre, elle permet la reconfiguration de l'outil de production de la manière suivante : tout équipement est défini par un tryptique de 3 critères de base qui sont sa flexibilité, sa capacité et sa complexité (

Figure 6).

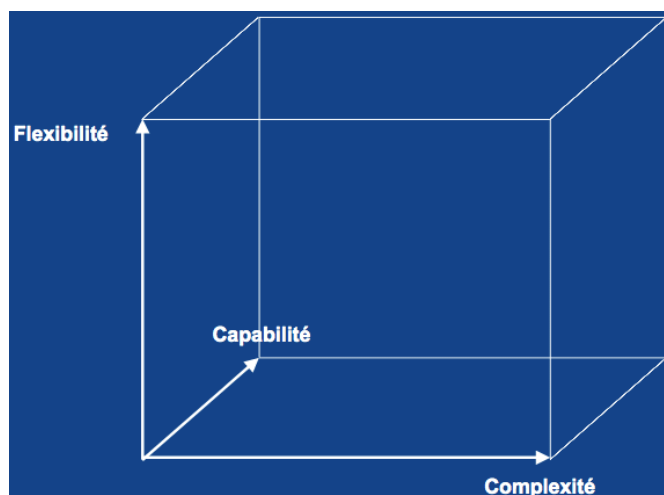


Figure 6 – Tryptique de critères attendus sur un équipement de production (17)

Lorsqu'il s'agit d'un équipement relativement « simple », qui nécessite l'intervention de l'Homme pour œuvrer (Figure 7), on va uniquement accroître son « potentiel flexible » (c'est-à-dire que celui-ci va servir à la production de produits différents), au détriment de sa capacité et complexité. C'est pourquoi, on va obtenir des lots de qualité hétérogène tout en perdant en qualité, ce qui est inconcevable dans le domaine pharmaceutique.

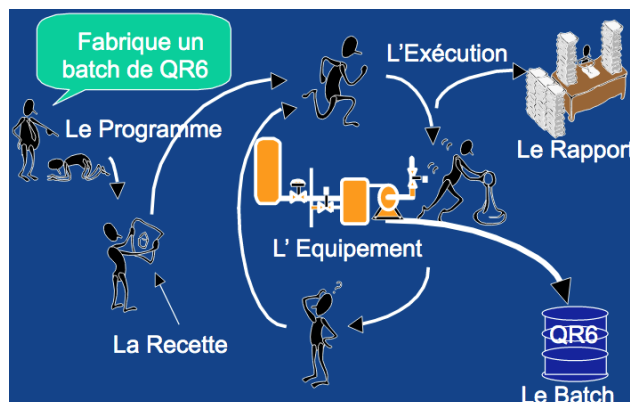


Figure 7 – Schéma résumant l'exploitation manuelle d'un équipement (17)

Dès lors que l'on va intégrer de l'automatisme au sein d'un appareil (Figure 8), un automatisme dit « standard » ou « classique », sa complexité et sa capacité vont automatiquement croître, au détriment de sa flexibilité.

Dans l'industrie pharmaceutique, la norme ISA-S88 contribue à l'atteinte d'un automatisme dit « idéal » au sein d'une installation, ayant pour but de gagner à la fois en flexibilité et en capacité, quel que soit le niveau de complexité de l'installation. Elle a pour visée d'améliorer l'automatisation des équipements dès leur conception, car on cherche de plus en plus à avoir des équipements polyvalents permettant de maintenir une qualité constante des produits fabriqués.

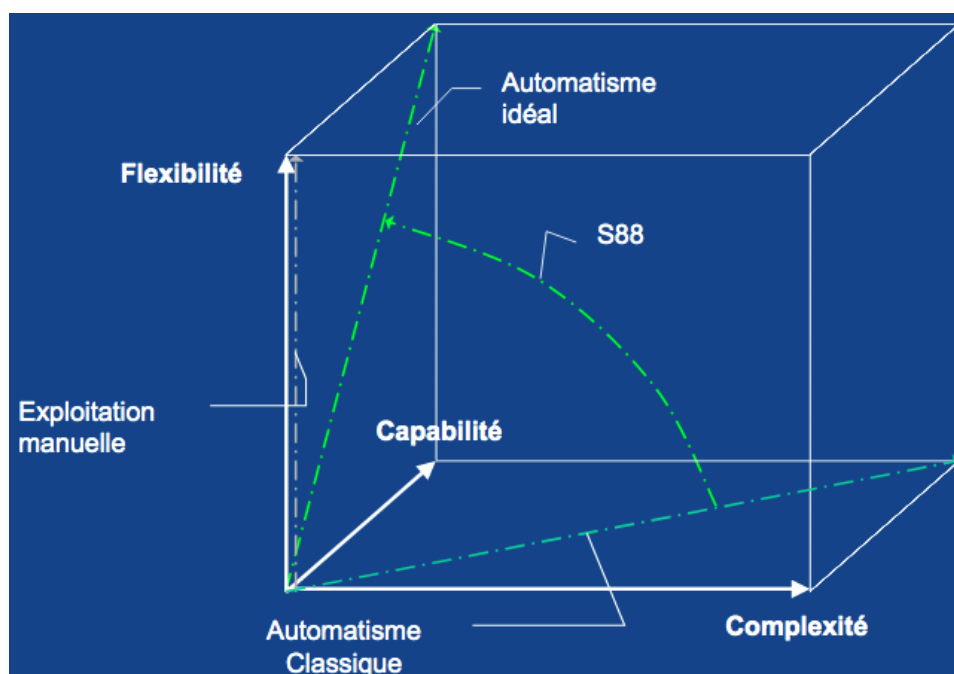


Figure 8 – Intégration de l'automatisation sur un équipement de production (17)

Pour illustrer ce propos, on va prendre pour exemple la transformation d'un automate dit « classique » ou « standard » d'une machine à laver destinée à de la production de type « batch », en un automate « idéal » sur cette même machine, par le biais de la norme ISA-S88. En effet, l'application de cette norme a d'une part, complexifié le fonctionnement de la machine à laver pour qu'elle nettoie des vêtements de la même manière, et ce, de façon constante. D'autre part, elle a permis de rationaliser ses fonctionnalités pour ne conserver que celles qui sont communes à d'autres équipements, afin de gagner en polyvalence. Cet exemple illustre donc bien le fait qu'on gagne en flexibilité, car la machine à laver peut également être utilisée en tant que machine à café.

Figure 9 – Comment transformer une machine à laver avec un automate « standard » ou « classique »... (17)

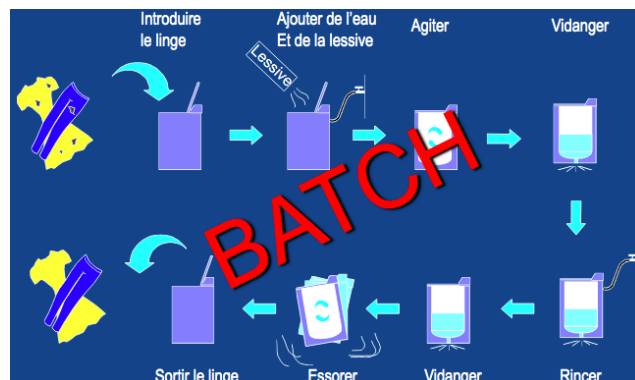
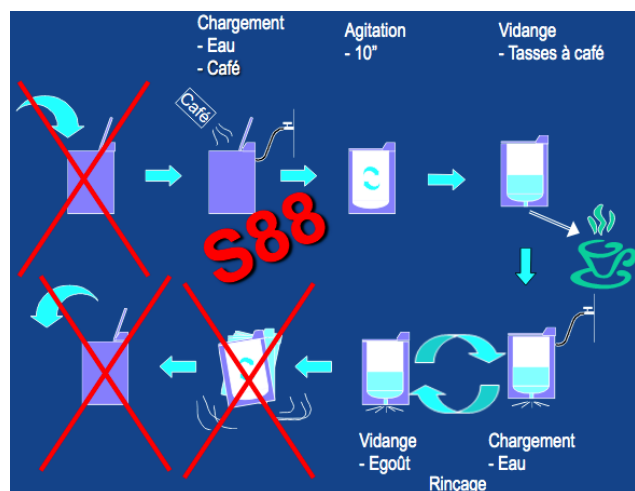


Figure 10 – ...en une machine à laver avec un automate « idéal » qui permet d'une part de laver du linge (17)



Figure 11 – ...en une machine à laver avec un automate « idéal » qui permet d'autre part de faire du café (17)



1.4. Méthode d'analyse NODES du fonctionnement d'un équipement

Cette méthode d'analyse de l'automatisation d'un équipement consiste à le découper en trois niveaux (*Figure 12*) en commençant par la base :

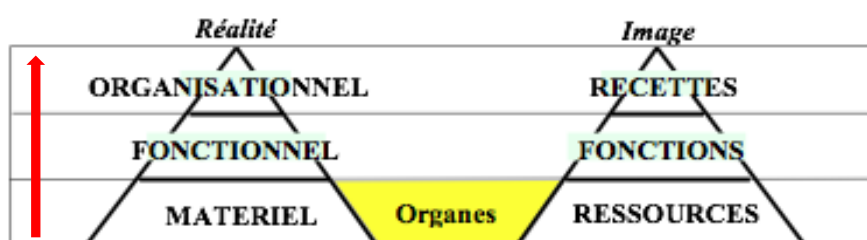
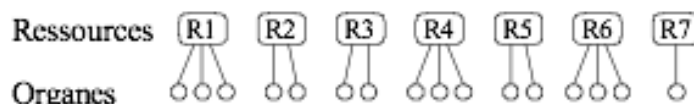


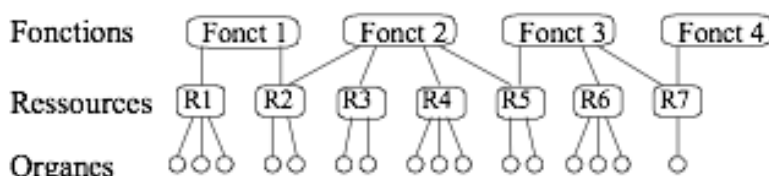
Figure 12 – Schéma descriptif des 3 niveaux organisationnels d'un équipement ⁸

- Premier niveau, le niveau « MATERIEL » : c'est un tronçon fermé qui est constitué à la fois d'éléments actifs (pompes, vannes, moteurs...) et d'éléments passifs (tuyauteries, flexibles, cuves, bacs...). Il intègre ce que l'on appelle les **ORGANES** (capteurs et actionneurs), qui sont une « passerelle » entre le monde réel et virtuel. Au sein des supervisions NODES, cela correspond à ce que l'on appelle les **RESSOURCES**.



- Liens permanents aval : RESSOURCES vers ORGANES (capteurs et actionneurs)
- Liens temporaires amont : FONCTIONS vers RESSOURCES
- Deuxième niveau, le niveau « FONCTIONNEL » : son rôle est de déterminer les **FLUX** créés à partir du matériel. Ils définissent les fonctionnalités de l'atelier, c'est-à-dire les outils de l'opérateur. Au sein des supervisions NODES, cela correspond à ce que l'on appelle les **FONCTIONS**. Chacune d'elles est caractérisée par :

- Un chemin constitué de RESSOURCES
- La dynamisation de ce chemin par un automatisme



- Liens temporaires aval : FONCTIONS vers RESSOURCES
- Liens temporaires amont : RECETTES vers FONCTIONS

⁸ Schéma extrait du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

Chaque FONCTION obéit à un graphe d'états (*Figure 13*) qui est le suivant :

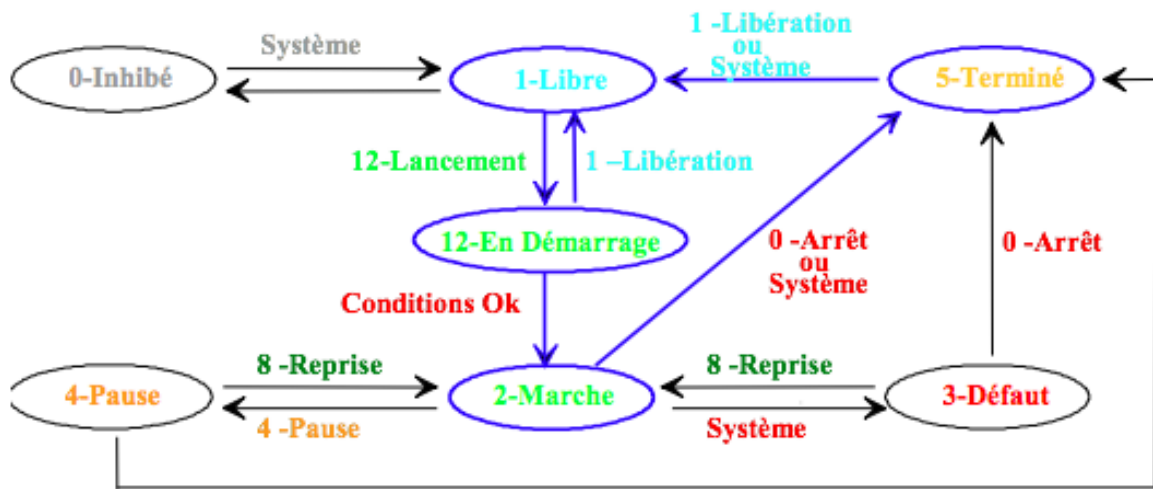
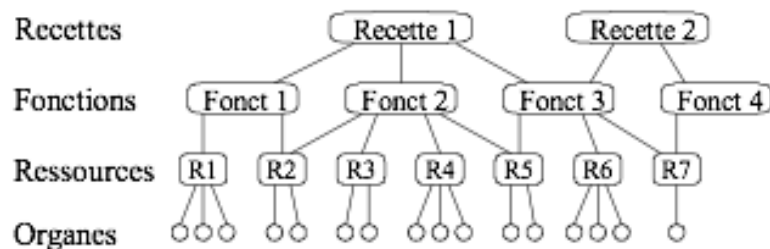


Figure 13 – Graphe d'états d'une FONCTION ⁹

- Troisième niveau, le niveau « **ORGANISATIONNEL** » : il contribue à la mise en œuvre des fonctionnalités selon les MODES OPERATOIRES, eux-mêmes composés d'un enchaînement d'actions de processus.
Au sein des supervisions NODES, cela correspond à ce que l'on appelle les **RECETTES**. Chacune d'elles est caractérisée par :
 - Des automatismes : ce sont les FONCTIONS
 - Des actions opérateurs
 - Le temps



⁹ Schéma extrait du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

Chaque RECETTE obéit à un graphe d'états (Figure 14) qui est le suivant :

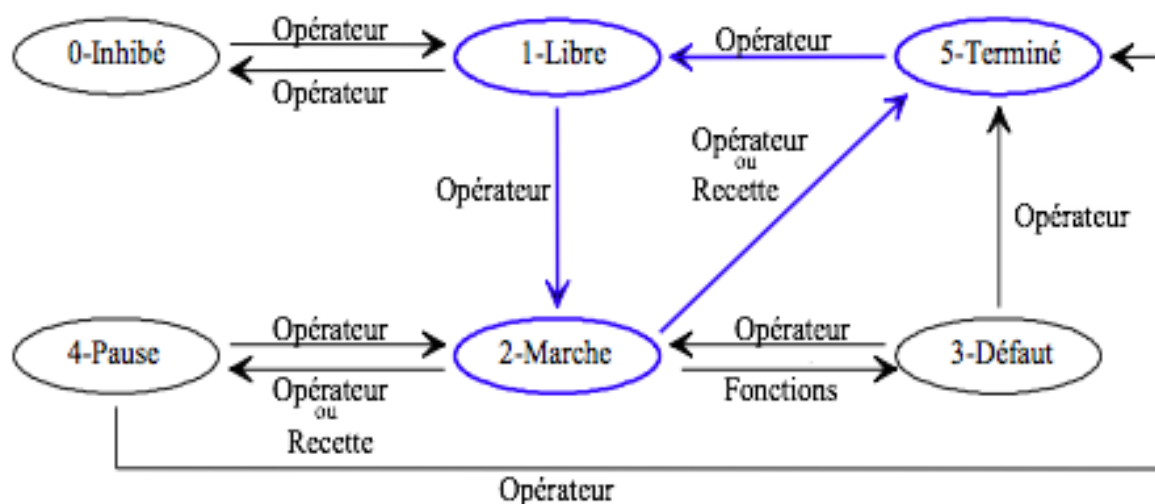
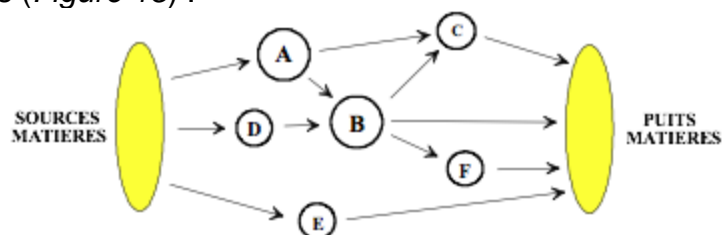


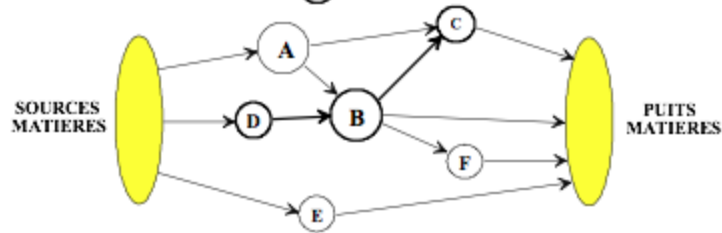
Figure 14 – Graphe d'états d'une RECETTE ¹⁰

Pour cela, l'analyse fonctionnelle de cet appareil se déroule en trois étapes qui sont représentées sur le schéma ci-dessous (Figure 15) :

1^{ère} étape : elle consiste à découper l'atelier en RESSOURCES (A, B, C...)



2^{ème} étape : il s'agit de repérer ensuite des FLUX en assemblant les RESSOURCES entre elles (D→B→C), puis de regrouper ces FLUX en FONCTIONS (D→B→C = 1 fonction)



3^{ème} étape : enfin, on va créer des RECETTES de fabrication grâce à l'enchaînement chronologique des FONCTIONS (1, puis 2, puis 3... = 1 recette)

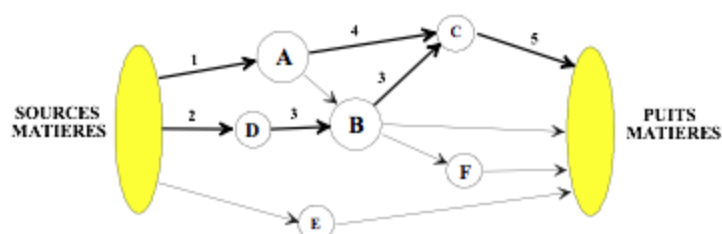


Figure 15 – Schéma du principe d'analyse fonctionnelle d'un équipement ¹⁰

¹⁰ Schéma extrait du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

Pour finir, dans son exécution, l'approche NODES diffère grandement de l'approche conventionnelle quant au choix d'un logiciel d'automatisation (*Figure 16*).

En effet, dans une approche dite « conventionnelle », les modes opératoires doivent être établis pour spécifier l'analyse fonctionnelle, les RECETTES ainsi que les automatismes lors de la mise en place d'un logiciel de supervision.

Selon l'approche NODES, la définition des RESSOURCES et des FONCTIONS (flux) est réalisée directement à partir des flowcharts instrumentés des procédés de fabrication, et non à partir des modes opératoires qui n'interviennent qu'en phase finale du projet. Le cahier des charges de l'intégration d'une supervision devient non seulement qualitatif, mais aussi quantitatif, car l'analyse est à la fois fonctionnelle et organique.

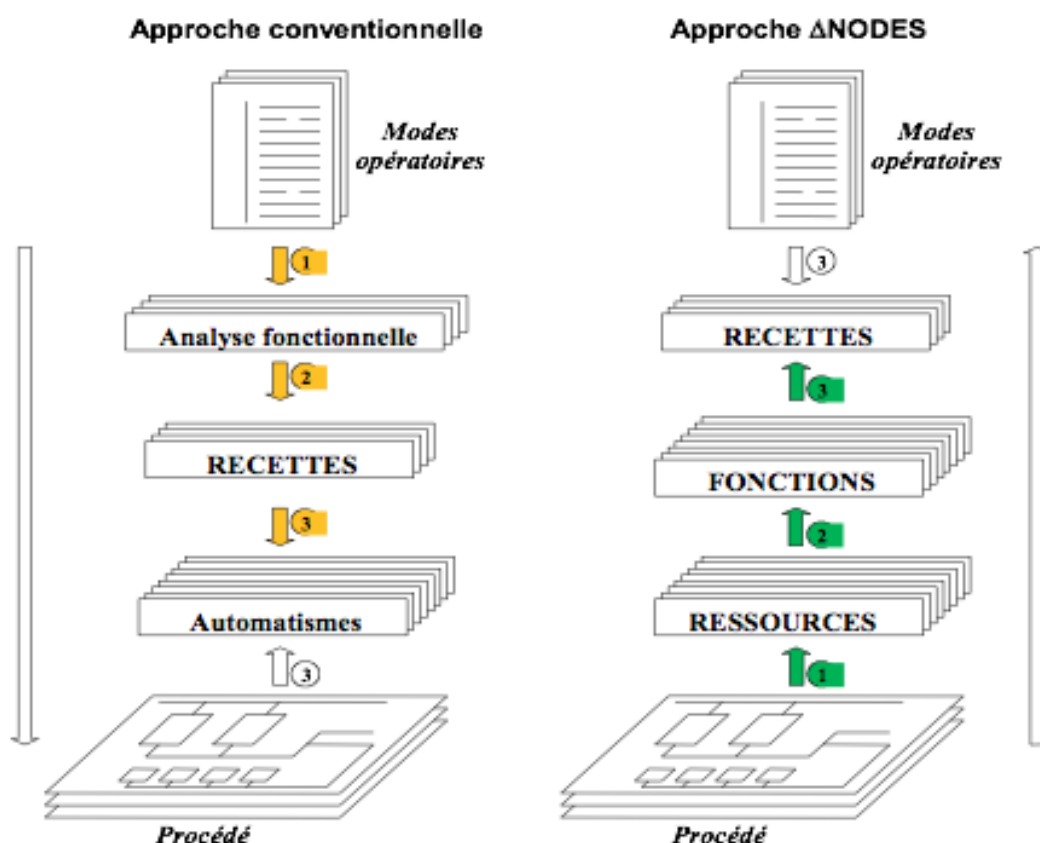


Figure 16 – Schéma du principe d'analyse fonctionnelle d'un équipement ¹¹

¹¹ Schéma extrait du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

2. STRATEGIE DE QP

Après avoir explicité l'approche d'analyse fonctionnelle d'un équipement, notamment sur les éléments de constitution et sur leur fonctionnement, établissant un véritable sésame pour la compréhension de l'opérabilité des appareillages, nous allons poursuivre ce travail en exposant la réflexion ayant abouti à l'élaboration d'une stratégie qui a découlé vers la réalisation d'une QP.

Comme évoqué précédemment, les textes réglementaires ne donnent que des recommandations d'ordre général concernant le processus de qualification dans sa globalité. C'est pourquoi, il n'existe pas de méthodologie standard clairement définie pour réaliser la QP.

2.1. Quoi ?

La stratégie qui doit être établie va donc consister à développer une méthode rationnelle ayant pour but à la fois d'identifier et de justifier sur quoi va porter la QP d'un équipement. Pour cela, le principal objectif va être de chercher le QUOI. De façon concrète, il s'agit de répondre à la question suivante :

Sur quoi/quel(s) élément(s) va-être réalisée la QP d'un équipement ?

Dans l'optique de répondre à cette question, il faut repartir de faits simples et connus qui sont illustrés via le diagramme de flux (*Figure 17*) ci-dessous :

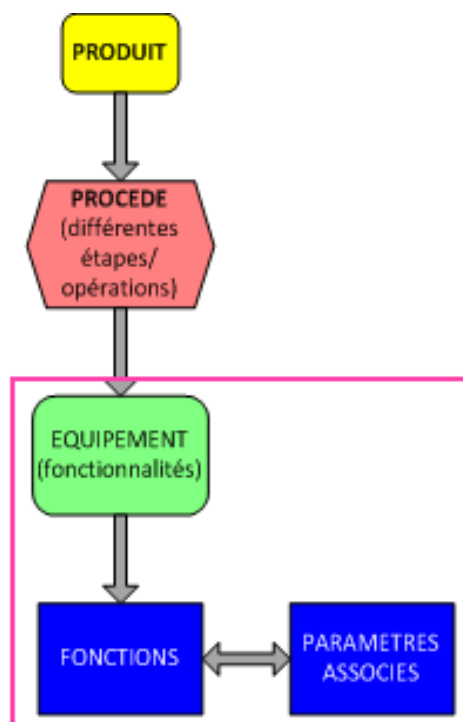


Figure 17 – Diagramme simplifié d'un flux de production

Dans tout processus de fabrication quel qu'il soit, la finalité est le produit. Si l'on remonte dans les strates de conception de celui-ci, il est obtenu par un procédé de fabrication déterminé, dans lequel il va y avoir différentes étapes/opérations (la granulation, la compression, le pelliculage, etc...).

Chacune des étapes de ce procédé de fabrication est exécutée par un ou plusieurs équipements. Par exemple, une nourrice, un mélangeur, un sécheur sont des machines nécessaires pour réaliser toutes les étapes d'un procédé de granulation humide.

Afin d'exécuter le procédé de fabrication, les équipements présentent chacun des fonctionnalités différentes qui sont regroupées en un ensemble de fonctions. En détaillant davantage l'ossature fonctionnelle d'un équipement, on se rend compte qu'à chaque fonction, un ou plusieurs paramètres lui sont associés. La fonction opère donc sur les RESSOURCES, via les paramètres qui lui sont associés. Si l'on prend l'exemple de la fonction « Flux d'air » (*Tableau I* ci-dessous), on s'aperçoit que de nombreux paramètres sont associés à cette fonction.

Tableau I – Illustration d'une fonction avec plusieurs paramètres associés

FONCTION	PARAMETRE(S) ASSOCIE(S)
Flux d'air	Volume d'air entrant
	Vitesse d'air
	Débit d'air entrant
	Débit d'air sortant
	Dépression
	Orientation de l'air
	ΔP filtre entrée d'air
	ΔP filtre sortie d'air

En revanche, pour une fonction mélange par exemple (*Tableau II*), peu de paramètres sont associés à cette fonction.

Tableau II – Illustration d'une fonction avec un seul paramètre

FONCTION	PARAMETRE(S) ASSOCIE(S)
Mélange	Vitesse d'agitation

En approfondissant l'analyse des fonctions et leurs paramètres associés, il est possible de constater que plusieurs aspects sont intrinsèquement liés à ces 2 facteurs (*Figure 18*) :

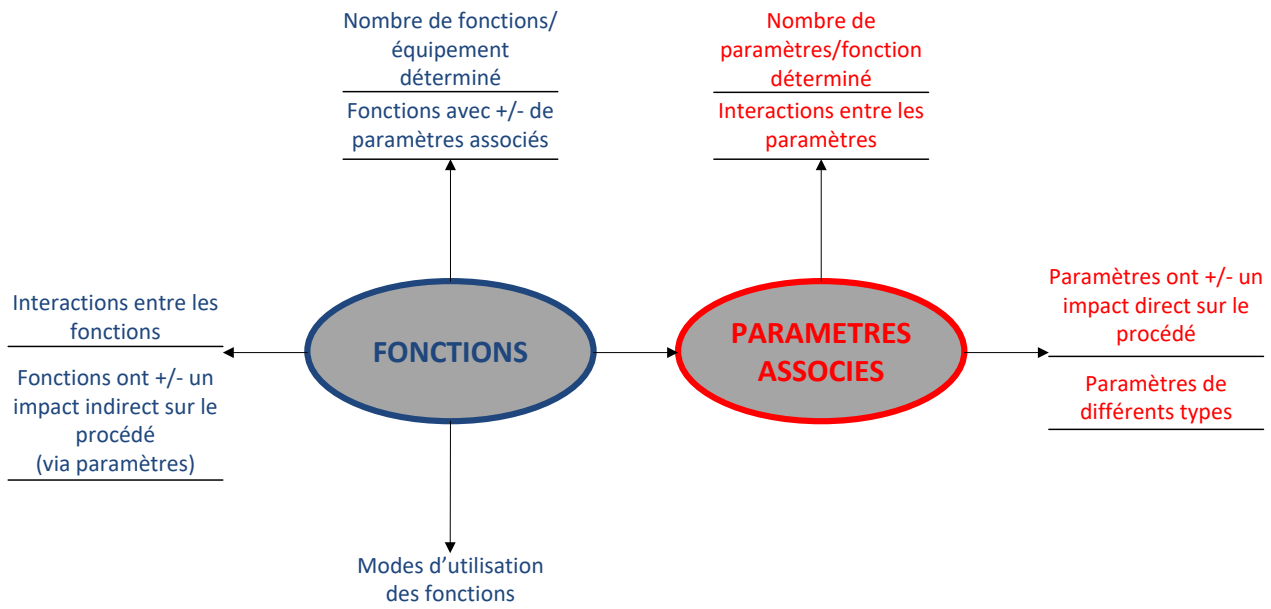


Figure 18 – Schéma recensant les principaux aspects liés aux fonctions et paramètres associés

Selon le schéma ci-avant, les fonctions et leurs paramètres associés ont des aspects d'ordre :

- **Quantitatif** : il y a un nombre de fonctions par équipement déterminé. Selon le type de fonction, elles ont plus ou moins de paramètres associés. Il y a un nombre de paramètres par fonction déterminé.
- **Qualitatif** : certaines fonctions vont interagir entre elles (opèrent de façon simultanée : exemple de la fonction « Rotation turbine » avec les fonctions « Pelliculage » et « Flux d'air »). Les fonctions, via les paramètres, influencent plus ou moins le procédé de fabrication de manière indirecte. Les fonctions ont différents modes d'utilisation.
Tout comme les fonctions, les paramètres qui leur sont associés présentent des interactions entre eux. Selon le paramètre, ils ont plus ou moins un impact direct sur le procédé de fabrication. Enfin, il existe plusieurs catégories de paramètres.

Le recensement des différents aspects sous-jacents à ces deux facteurs permet de voir qu'il existe des interconnexions entre eux. La réflexion autour de ce schéma a amené au fait que la mécanistique cachée derrière chaque appareil dénote d'une certaine complexité qu'il faut réussir à discerner.

2.2. Comment ?

Le second objectif va être de chercher le COMMENT, c'est-à-dire comment on va pouvoir distinguer ce qui va être le contenu de la QP. Pour saisir et apprécier ce niveau de complexité évoqué un peu plus haut, il faut repartir des fondamentaux réglementaires.

Selon l'ICH Q9, la **gestion des risques liés à la qualité** est un processus systématique d'appréciation, de maîtrise ou contrôle, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité des produits pharmaceutiques (médicamenteux) tout au long du cycle de vie du produit. Cette gestion des risques liés à la qualité concernant les installations, l'équipement et les services passe par une étape de qualification, dont il faudra en déterminer la portée et l'étendue par le biais d'une **analyse de risques** :

« Dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champ d'application et le périmètre de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements, les utilités et les procédés. » (Annexe 15 de la référence (4))

Par ailleurs, la partie **5 – Méthodologie de gestion des risques** de l'ICH Q9 (18) précise que des outils reconnus permettent d'apprécier et de gérer les risques, et elle en donne quelques exemples :

- Principaux outils d'aide à la gestion des risques (diagrammes, listes de contrôle, etc.)
- Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (AMDE)
- Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)
- Analyse par Arbre de Panne (AAP)
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)
- Analyse risques-exploitabilité (HAZOP)
- Analyse Préliminaire des Dangers (APD)
- Classement et filtrage des risques (Risk Ranking and Filtering)
- Outils statistiques

Il est également mentionné qu'il « *conviendrait peut-être d'adapter ces outils en vue de les utiliser dans des domaines particuliers* ».

De plus, « *le degré de rigueur et le caractère officiel de la gestion des risques liés à la qualité devraient tenir compte des données disponibles et être fonction de la complexité et/ou de l'importance de la question visée* ».

C'est dans ce contexte qu'il a été établi que l'outil de base qui permet d'établir une méthodologie de QP, tout en visant à documenter et justifier les actions qui seront entreprises, est l'analyse de risques. En effet, c'est l'élément clé/central d'une démarche de qualification, contribuant à discriminer et à identifier précisément ce qui sera à tester de façon standard et logique lors d'une QP. Elle servira également de support pour rédiger la documentation associée à la QP, à savoir les protocoles et rapports.

Toutefois, l'idée de réaliser une analyse de risques est apparue non pertinente par rapport à ce qui devait être identifié et testé lors d'une QP. En effet, comme cité précédemment dans la partie *Qualification de Performance (QP)*, il va être vérifié au cours de cette phase le fonctionnement efficace de l'équipement et de manière reproductible. Dans l'Annexe 15 des BPF, à aucun moment il est question de prendre en considération la notion d'impact produit lors de cette étape, d'où l'argument évoquant que la QP doit être une phase bien distincte de la validation de procédé qui prend en compte quant à elle cette notion.

De même, un risque est lié à un produit. Or, lors de la réalisation d'une QP, on utilise un produit de simulation (placebo) ou un substitut qualifié qui ne doit avoir en aucun cas un impact sur l'opérabilité de l'équipement en question.

De cette réflexion sur le niveau de complexité des appareillages, et en prenant en compte la notion d'analyse de risques pour répondre à une démarche qualité, l'idée de créer une **analyse de complexité** s'est tout naturellement offerte. En effet, l'utilisation d'une méthodologie d'analyse de risques pour apprécier un niveau de complexité d'un équipement est apparue tout à fait logique.

2.3. Démarche proposée

Après avoir identifié le QUOI et le COMMENT, il faut concevoir le fond et la forme de l'analyse de complexité, afin d'apporter de la cohérence et de la pertinence sur ce qui doit être contrôlé lors de la QP.

Pour bâtir cette analyse, la configuration et la mise en œuvre d'un outil de gestion des risques s'avère nécessaire. Cité en exemple dans l'*Annexe I : Méthodes et outils de gestion des risques* de l'ICH Q9 (18), le **Risk Ranking and Filtering** (Classement et filtrage des risques) semble être la méthode dont la mécanistique est la plus adéquate pour ce genre d'utilisation.

Les intérêts qui découlent de cet outil en particulier sont les suivants :

- C'est une méthode souvent utilisée dans le cadre de l'établissement de stratégies de validation de procédés de fabrication.
- Cette méthode est simple à utiliser, car l'objectif est d'identifier et évaluer les potentiels risques, puis de les classer en les hiérarchisant.
- Cette méthode permet de ne pas prendre en compte le produit, mais uniquement ce qui est intéressant lors de la QP, à savoir l'équipement et ses fonctionnalités.
- C'est une méthode exhaustive, qui permet de prendre en compte tous les aspects d'un équipement donné, par des critères d'évaluation quantitatif (valeurs) et qualitatif (élevé, moyen, faible).
- Cette méthode permet de prioriser et d'orienter les fonctions à tester lors de la QP, ce qui va permettre d'établir une stratégie de contrôle.
- C'est une méthode indépendante de la personne qui l'applique (n'est pas sujette à l'interprétation de chacun).

La principale force de cet outil réside dans le fait qu'il constituera une aide à la prise de décision de ce qu'il va falloir tester, ayant pour conséquence la systématisation de la réflexion et la formalisation d'un rationnel de QP.

Cet outil de gestion des risques a donc été adapté pour en faire un outil d'analyse et de gestion de la complexité selon la manière exposée dans la suite de ce rapport.

2.4. Mode opératoire de l'analyse de complexité dans le cadre de la QP

L'analyse de complexité est fondée sur les informations et les données issues du CCU et du manuel d'utilisation de l'appareil, ainsi que sur l'expérience et les connaissances acquises en matière d'équipements et de procédés de fabrication ¹².

L'objectif est d'identifier les fonctions complexes, afin de déterminer et de justifier sur quel équipement et sur quel(s) aspect(s) va être réalisée la QP (*voir l'Annexe 3*).

Comme tout processus, l'analyse de complexité doit suivre un ordre précis. Celui-ci se décompose de la manière présentée ci-après (*Figure 19*) et sera explicité par la suite en détails.

¹² Ce passage fait référence à une procédure interne à Sanofi : HARTER R. **ANALYSE DE RISQUE DANS LE CADRE DE LA VALIDATION D'UN CHANGEMENT**. Sanofi, Compiègne, 2017, 12 p.

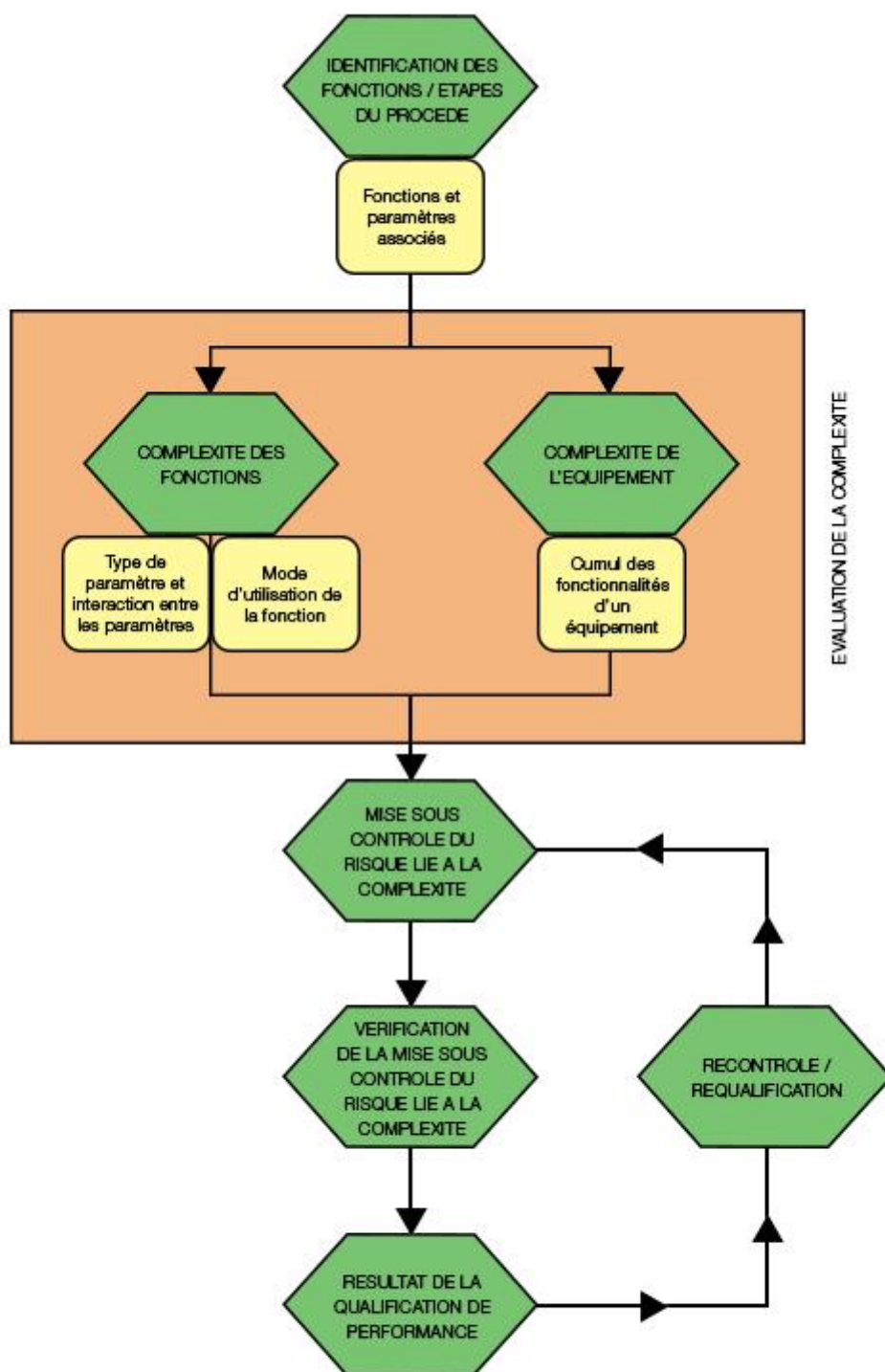


Figure 19 – Processus de l'analyse de complexité

2.4.1. Première étape : Identification des fonctions et/ou étapes du procédé

Lors de cette étape, il faut dans un premier temps identifier et lister les fonctions et/ou étapes du procédé pour un équipement de fabrication donné.

Dans un second temps, il faut identifier et lister les paramètres associés à chaque fonction et/ou étape du procédé de fabrication, permettant aux différentes RESSOURCES d'exécuter leurs tâches (*Tableau III*).

Tableau III - Exemple de fonctions et de paramètres associés pour une presse à comprimer

EQUIPEMENT	FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRES
<i>Presse à comprimer</i>	<i>Alimentation (remplissage des matrices)</i>	<i>Vitesse filomatic (vitesse de rotation des ailettes du sabot)</i>
		<i>Sens de rotation des ailettes</i>
	<i>Dosage</i>	<i>Hauteur de remplissage</i>
	<i>Pré-compression / Compression</i>	<i>Hauteur de tranche de pré-compression / compression</i>
		<i>Force de pré-compression / compression</i>
		<i>Déplacement du poinçon inférieur de pré-compression / compression</i>
		<i>Déplacement du poinçon supérieur de pré-compression / compression</i>
	<i>Cadence</i>	<i>Vitesse de rotation de la tourelle</i>
	<i>Régulation</i>	<i>Régulation de la hauteur de remplissage par mesure du déplacement du galet de pré-compression</i>
		<i>Régulation de la hauteur de remplissage par mesure de la force de compression</i>
		<i>Régulation de la hauteur de remplissage par mesure de la masse (boucle secondaire avec checkmaster)</i>
	<i>Ejection (aiguillage des comprimés)</i>	<i>Déplacement du poinçon inférieur</i>
		<i>Pression d'éjection</i>
		<i>Fonctionnement de la barre d'éjection</i>
	<i>Sécurité</i>	<i>Dépassement du seuil de force de pré-compression / compression</i>
		<i>Grippage poinçon</i>
		<i>Variation de force de pré-compression / compression sur x stations pendant n tours</i>
	<i>Lubrification</i>	<i>Fonctionnement du système de lubrification des galets</i>

2.4.2. Deuxième étape : Evaluation de la complexité

Afin d'attribuer un niveau de complexité aux équipements, un score est calculé à partir de 3 caractéristiques propres à eux :

1. Type de paramètre, en fonction de leurs interactions
2. Mode d'utilisation de la fonction
3. Cumul des fonctionnalités d'un équipement

2.4.2.1 Cotation du type de paramètre, en fonction de leurs interactions

Il s'agit dans un premier temps de coter la complexité des fonctions selon le type de paramètre et les interactions qui peuvent exister entre les paramètres.

Les paramètres peuvent être de plusieurs types :

- Paramètre fixe ou résultant
- Paramètre de changement de phase
- Paramètre de conduite / pilotage

Il existe 2 types d'interactions entre les paramètres :

- Paramètre indépendant
- Paramètre régulant ou régulé par un autre

Pour chaque type de paramètre, un nombre de points a été attribué sur une échelle allant de 1 à 8 (*Tableau IV*), en fonction de l'interaction qu'il peut y avoir entre les paramètres :

- 1 : Paramètre fixe ou résultant et indépendant
→ Exemple : le **mode de rotation** d'une turbine (continu/discontinu), l'**hygrométrie de l'air entrant**, la **distance pistolets – lit de comprimés**, l'**angle du bras de pulvérisation**, etc...
- 3 : Paramètre de changement de phase et indépendant
→ Exemple : le **débit de pulvérisation**, etc...
- 3 : Paramètre de changement de phase et régulant ou régulé par un autre
→ Exemple : la **température d'air sortant** d'une turbine régule la température d'air entrant, etc...
- 5 : Paramètre de conduite/pilotage et indépendant
→ Exemple : la **vitesse de rotation** d'une turbine, la **cadence** d'une presse, etc...
- 8 : Paramètre de conduite/pilotage et régulant ou régulé par un autre
→ Exemple : la **vitesse de pompe** régule le débit de pulvérisation, la **force de compression** d'une presse ou le **déplacement du galet de pré-compression** régulent la hauteur de remplissage, etc...

Tableau IV - Tableau de cotation du type de paramètre en fonction des interactions entre les paramètres

A		COTATION – TYPE DE PARAMETRE		
		Paramètre fixe ou résultant	Paramètre de changement de phase	Paramètre de conduite / pilotage
COTATION – INTERACTION ENTRE LES PARAMETRES	Paramètre indépendant	1	3	5
	Paramètre régulant ou régulé par un autre	NA		8

2.4.2.2 Cotation du mode d'utilisation de la fonction

Il s'agit dans un second temps de coter la complexité des fonctions selon leur mode d'utilisation en routine.

Le score total C de la **complexité des fonctions** est obtenu par le produit des scores A et B (Tableau V).

Tableau V - Tableau de cotation du mode d'utilisation de la fonction

B	COTATION – MODE D'UTILISATION DE LA FONCTION			TOTAL C
	Utilisation standard	Utilisation détournée ou atypique (non prévue à l'initiale)	Performance définie dans le CCU (fonction / étape du procédé)	C = A x B = [1 ; 2 ; 3 ; 5 ; 6 ; 8 ; 10 ; 16]
	1	2		

→ Exemple de performance définie dans le CCU :

- Fonction « impression » → cadence d'impression de 400 000 cps/h (performance définie dans CCU), 200 000 – 300 000 cps/h (utilisation standard), 50 000 cps/h (utilisation détournée ou atypique) sur une Hartnett modèle b.
- Fonction « compression » → cadence de compression de 250 000 cps/h (performance définie dans CCU), 150 000 – 200 000 cps/h (utilisation standard), 50 000 cps/h (utilisation détournée ou atypique) sur une Fette 2090i.

2.4.2.3 Cotation du cumul des fonctionnalités d'un équipement

Il s'agit de coter la complexité d'un équipement par le cumul de ses fonctionnalités.

Le score total D de la **complexité de l'équipement** est obtenu par le produit du nombre de fonctions par équipement et du nombre de paramètres par fonction (Tableau VI).

Tableau VI - Tableau de cotation du cumul des fonctionnalités d'un équipement

D	COTATION – CUMUL DES FONCTIONNALITES D'UN EQUIPEMENT		TOTAL D
	Faible (< 3)	Elevé (≥ 3)	
Nombre de fonctions/équipement	1	2	D = Nombre de fonctions x Nombre de paramètres = [1 ; 2 ; 4]
Nombre de paramètres/fonction	1	2	

Tableau VII – Exemple du cumul des fonctionnalités d'une turbine de pelliculage

EQUIPEMENT	FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE	D
Turbine de pelliculage	Rotation turbine	Vitesse de rotation	2 x 1 = 2
		Mode de rotation	
	Flux d'air	Débit d'air entrant	2 x 1 = 2
		Dépression de la turbine	
	Séchage / Refroidissement	Température d'air entrant	2 x 2 = 4
		Hygrométrie de l'air entrant	
		Température d'air sortant	
	Bras de pulvérisation	Angle du bras de pulvérisation	2 x 1 = 2
		Distance entre les pistolets et le lit de comprimés	
	Dragéification / Pelliculage / Stéaratage	Débit de pulvérisation	2 x 2 = 4

Nombre de fonctions
d'une turbine ≥ 3

Nombre de
paramètres de la
fonction



2.4.2.4 Détermination du niveau de complexité

Le score total de l'analyse de complexité est le produit de la **complexité des fonctions** « **C** » par la **complexité de l'équipement** « **D** ».

Le niveau de complexité est alors déterminé à partir de la matrice suivante (*Tableau VIII*) :

Tableau VIII - Matrice de complexité

COTATION – NIVEAU DE COMPLEXITE				
Score total C x D		Total D		
		1	2	4
Total C	1	1	2	4
	2	2	4	8
	3	3	6	12
	5	5	10	20
	6	6	12	24
	8	8	16	32
	10	10	20	40
	16	16	32	64

Légende :

Complexité faible
 Complexité modérée
 Complexité élevée

2.4.3. Troisième étape : Mise sous contrôle et vérification de la mise sous contrôle de la complexité

Suivant le score de l'analyse de complexité obtenu, trois niveaux de complexité sont déterminés : faible, modéré et élevé. Selon le niveau, la complexité est différente dans la mise en œuvre de la QP (*Tableau IX*).

Tableau IX – Action à réaliser selon le niveau de complexité

NIVEAU DE COMPLEXITE		ACTION A REALISER		
		Mise sous contrôle du risque lié à la complexité (requis préalable à la QP)	Vérification de la mise sous contrôle du risque lié à la complexité (lors de la QP)	
1	Complexité faible	Non applicable	Pas d'action, non suivi lors de la QP (absence de complexité)	Respect du/des critère(s) d'acceptation valeur unique
2	Complexité modérée	Applicable sous condition	Test de la fonction de façon indépendante à ses limites de fonctionnement et/ou sur critères et spécifications du CCU, au stade FAT/SAT (QO), si un ou plusieurs paramètres associés de complexité modérée sont identifiés ou Test de la fonction au stade QP, si une autre fonction présentant des paramètres associés de complexité élevée est identifiée	Respect du/des critère(s) d'acceptation valeur unique et Mini – Maxi Maintien de la valeur constante Capabilités
3	Complexité élevée	Applicable	Test d'une combinaison de fonctions au nominal ¹³ et/ou sur critères et spécifications du CCU en intégrant les régulations intra et inter fonctions, au stade QP, si chacune présente un ou plusieurs paramètres de complexité élevée	Respect du/des critère(s) d'acceptation valeur unique et Mini – Maxi Maintien de la valeur constante Capabilités ¹⁴

¹³ Nominal : plage de fonctionnement standard (à la cible) de l'équipement en routine.

¹⁴ Capabilités : capacité d'un équipement, d'un procédé, ou d'un moyen de mesure à donner un résultat constant dans un intervalle donné.

La détermination du niveau de complexité permettra donc de :

- statuer sur le type d'action de mise sous contrôle de la complexité et de vérification à entreprendre ;
- déterminer la stratégie de QP ;
- définir les conditions de réalisation des tests permettant la vérification de la mise sous contrôle de la complexité.

De plus, l'analyse de complexité va permettre de concevoir le/les test(s) de QP , ainsi que de justifier un mélange placebo le plus représentatif du procédé considéré (au sujet de la QP : « *Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent* ». (Annexe 15 de la référence (4))

2.4.4. Quatrième étape : Résultat de la QP

Dans le cadre de la réalisation d'une QP, les résultats obtenus lors de la vérification de la mise sous contrôle de la complexité par des tests permettent de conclure sur la réussite ou non de la QP de l'équipement en question.

Cette évaluation peut être réalisée uniquement dans le rapport de QP de l'équipement concerné. Ce rapport permet de vérifier la mise sous contrôle des fonctions complexes au cours du temps, en compilant les résultats obtenus des tests de vérification de la mise sous contrôle des fonctions complexes initiaux, avec ceux réalisés après chaque intervention de la maintenance pouvant potentiellement impacter ces fonctions.

Un échec de la QP implique d'engager de nouveau les tests configurés au préalable jusqu'à l'obtention de résultats conformes.

2.4.5. Cinquième étape : Re-qualification et/ou re-contrôle

« *Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.* » (Annexe 15 de la référence (4))

Une re-qualification s'avère donc nécessaire après l'installation d'un nouveau système, des réparations importantes, un déplacement ou une longue période de temps sans utilisation.

Les re-qualifications / re-contrôles sont donc réalisés après chaque intervention de la maintenance pouvant potentiellement impacter les fonctions complexes, mais ils peuvent être aussi dû au suivi de ces fonctions sur des lots de routine. Ces fonctions complexes peuvent être suivies en contrôlant de manière renforcée les facteurs de réponse susceptibles d'être modifiés/dégradés au cours du temps.

→ Exemple : *aucun intérêt d'aller tester une cadence car elle ne se modifie/dégrade pas au cours du temps.*

3. CONCLUSION

Pour conclure, l'établissement d'une stratégie de QP d'un équipement passe nécessairement par la compréhension approfondie de l'exécution et du fonctionnement de celui-ci. Pour cela, une analyse fonctionnelle, explicitant les rouages du système en question, est un requis indispensable qui constitue le point de départ de la méthodologie de QP.

En effet, cette analyse de l'opérabilité d'une machine est l'élément de base sur lequel repose, dans un second temps, l'analyse de complexité. La complexité des fonctionnalités sera appréciée selon plusieurs facteurs qui permettront de discriminer de manière simple et rationnelle, c'est-à-dire que quiconque la mettra en œuvre aboutira au même résultat, ce qui sera à tester lors de la QP de l'appareil.

Grâce à cette méthodologie, les scénarios de QP n'en découleront que plus aisément.

CHAPITRE 3 : APPROCHE PRATIQUE DE LA DEMARCHE ETABLIE SUR UNE TURBINE POLYVALENTE (PELLICULAGE ET DRAGEIFICATION)

1. INTRODUCTION

L'approche de QP conçue a été appliquée sur une turbine de pelliculage DRIAM 1600 de l'atelier de production du site de Sanofi Compiègne.

En outre, le site a pour objet d'industrialiser un nouveau médicament sur le marché international. Or, dans le cadre de cette industrialisation, le procédé de fabrication intègre plusieurs étapes de dragéification, impossibles à réaliser avec l'équipement qui était à disposition. C'est pourquoi, cette DRIAM 1600 s'est vue apporter quelques modifications pour réaliser des dragées, remettant en cause l'état qualifié de celle-ci. Afin de se conformer aux exigences des BPF, il a été décidé de la requalifier, et donc de réitérer une QP. A cet effet, la rédaction de la documentation et le suivi de cette étape m'ont été confiés.

Dans les pages qui vont suivre, seront vus dans un premier temps, des rappels sur les procédés d'enrobage de comprimés, puis l'analyse fonctionnelle de la turbine d'intérêt modifiée, pour enfin finir sur la conception des tests de QP.

2. GENERALITES SUR L'ENROBAGE DE COMPRIMES

2.1. Introduction

L'enrobage est un procédé de fabrication consistant à recouvrir un support solide à l'aide d'une couche de produit (le plus souvent thérapeutiquement inerte) plus ou moins épaisse (28).

Dans ce procédé, on distingue communément deux techniques d'enrobage :

- Le **pelliculage** : enrobage à l'aide d'un produit filmogène
- La **dragéification** : enrobage au sucre

Ces deux techniques sont très différentes l'une de l'autre, tant au niveau du mode opératoire qu'au niveau du résultat obtenu (*Tableau X*).

Tableau X – Tableau comparatif du procédé de pelliculage versus la dragéification (19)

PELLICULAGE	DRAGEIFICATION
Enrobage par un produit filmogène	Enrobage au sucre
Taille, masse et forme du noyau pratiquement inchangées	Taille, masse et forme du noyau qui augmentent
Nécessité d'un équipement plus sophistiqué possédant un système de séchage	Peut se faire en turbine conventionnelle
Technique rapide, simple et automatisable	Technique longue et imposant un savoir-faire important
Absence de sucre	Présence de sucre, contre-indiqué dans certaines pathologies
Grand choix de polymères permettant d'influencer le profil de libération des comprimés	Absence de polymères

2.2. Objectifs et rôles de l'enrobage

Les rôles de l'enrobage sont les suivants :

- **Protection du Principe actif (PA)** contre les agents extérieurs (lumière, chocs, humidité...), l'action des sucs digestifs (gastro-résistance de l'enrobage), un autre PA présent dans la formule incompatible avec le premier (séparation mécanique des deux PA).
- **Protection des muqueuses buccales ou stomacales** contre l'action irritante d'un PA.
- **Modification de la cinétique de libération** lié à la présence d'enrobages gastrorésistants ou à libération modifiée.
- **Administration plus facile, plus agréable** en masquant une odeur ou une saveur désagréable et en facilitant la déglutition.
- **Amélioration de la présentation** en apportant une couleur uniforme et choisie
- **Amélioration de la répartition dans les machines de conditionnement** pour un meilleur glissement.

2.3. Le matériel / les équipements

Le principe de l'enrobage est de répartir une dispersion ou une solution d'enrobage sur une masse de noyaux ¹⁵ maintenus en mouvement, afin de permettre une répartition homogène de l'enrobage. Le solvant sera quant à lui évaporé lors de l'opération de séchage, ce qui contribuera à la formation de l'enrobage.

Deux types d'équipement permettent d'obtenir l'effet escompté : il s'agit des turbines et des lits d'air fluidisé. Dans le cadre de cet écrit, il sera pris en compte uniquement le cas des turbines.

Pour commencer, il existe deux types de turbine :

- Turbines conventionnelles ou classiques
- Turbines perforées

2.3.1. Turbines conventionnelles ou classiques

Ce type de turbine se présente sous la forme d'un récipient de forme sphérique ou hémisphérique, incliné par rapport à l'horizontal, ouvert sur un quart de sa surface. Elles étaient auparavant fabriquées en cuivre, elles sont actuellement conçues en acier inoxydable.

Le séchage des noyaux est assuré par une soufflerie d'air, dont la température est ajustable, qui insuffle de l'air en surface de la masse en rotation. Les particules et vapeurs qui émanent sont éliminées via un orifice d'aspiration qui peut les orienter soit vers un dispositif de filtration des poussières, soit éventuellement vers un système de récupération des solvants.

La dragéification est la principale source d'utilisation de ce type d'équipement. En effet, le fait d'avoir un système de séchage peu efficace les rend délicates à utiliser pour le pelliculage en solvant aqueux, pour lequel le pouvoir d'évaporation doit être important.

¹⁵ Noyau : il s'agit du comprimé nu ou une fois le comprimé recouvert d'un film de pelliculage.



Figure 20 – Turbine de pelliculage conventionnelle (20)

2.3.2. Turbines perforées

L'expansion du pelliculage a fait que ce type de turbine s'est largement imposé dans le secteur pharmaceutique.

Cette turbine se présente sous la forme d'un tambour de forme cylindrique, dont la rotation se fait de façon horizontale selon leur axe. La contenance peut évoluer de 5 à 1500 kg. La paroi perforée de la turbine laisse passer l'air, ce qui assure un séchage très efficace à travers le lit de noyaux. Par ailleurs, le mélange ou brassage des noyaux est amélioré grâce à des déflecteurs ou pâles, de différentes tailles, formes et revêtements, situés sur les parois du tambour.

Le séchage est rendu possible par l'intermédiaire d'un flux d'air traversant le lit de noyaux en mouvement, dont la température et le débit sont ajustés. La surface de contact entre l'air chaud et les noyaux mobiles est ainsi augmentée, permettant un séchage efficace et rapide.

Elles sont plus polyvalentes car elles ont la possibilité d'exécuter du pelliculage, tout comme de la dragéification.

Ci-dessous, quelques exemples de turbines perforées (*Tableau XI*) :

Tableau XI – Photographies d'exemples de turbines perforées ¹⁶

TURBINE HCF 170	TURBINE DRIAMCOATER	TURBINE GLATT 1750
		

Remarque : La différence essentielle entre ces 3 types de turbines réside dans leur contenance : de 300 à 800 kg par unité opératoire.

L'ensemble de ces turbines sont pilotées manuellement ou grâce à différents logiciels de supervision. Concernant les turbines HCF, les opérateurs règlent eux-mêmes les paramètres grâce à un panneau de commande. Tandis que sur les turbines Driam et Glatt, ce sont les logiciels des supervisions qui permettent la réalisation de recettes similaires pour l'ensemble des produits.

¹⁶ Ce tableau est extrait d'un rapport d'apprentissage rédigé par VALLEE PH. : **LA QUALIFICATION DE PERFORMANCE**. Sanofi, Compiègne, 2018, 69 p.

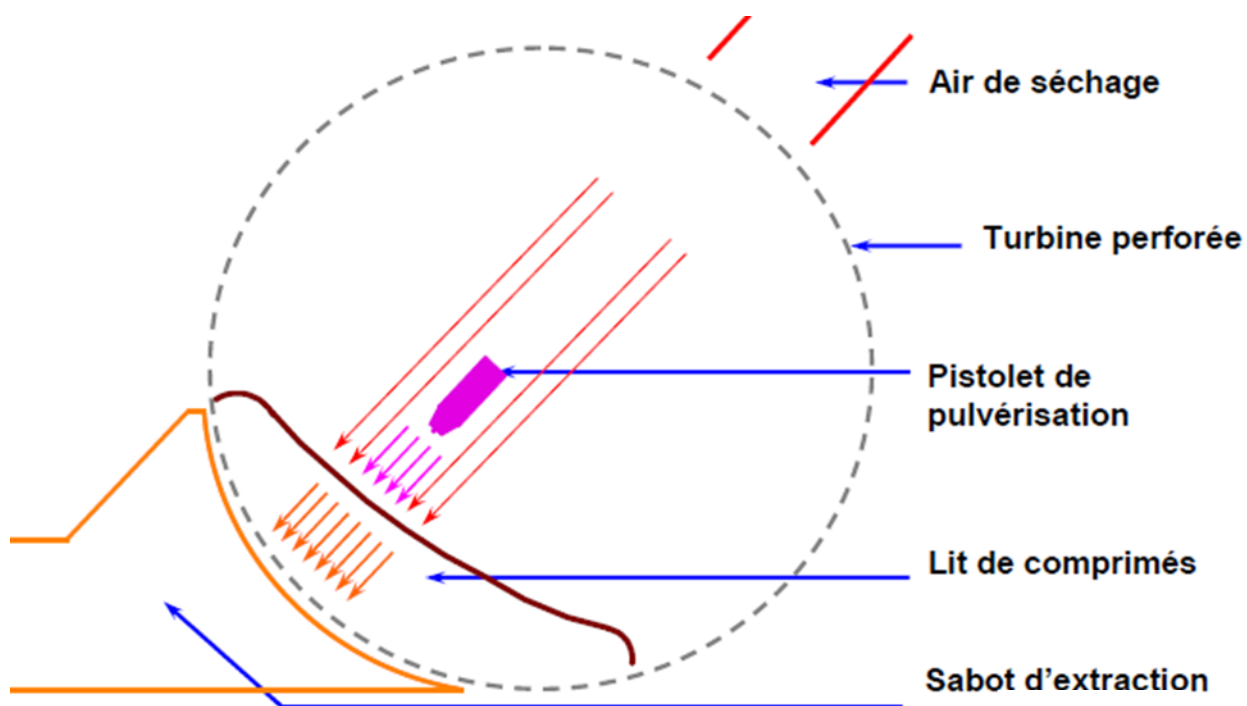


Figure 21 – Schéma du principe de fonctionnement d'une turbine perforée ¹⁷

Le principe de fonctionnement d'une turbine perforée est le suivant : une fois le tambour rempli de noyaux mis en rotation, un lit va se former grâce aux pâles ou déflecteurs de la turbine (Figure 21). Le système de pulvérisation va s'exécuter au niveau des pistolets de pulvérisation. Concomitamment à la pulvérisation, un air chaud ou un air de séchage amont, dans une direction identique à celle des jets de pulvérisation, va traverser le lit de noyaux en mouvement pour être extrait au niveau du sabot d'extraction d'air. Cet air chaud va contribuer au séchage des comprimés en cours de pulvérisation, afin d'éviter des défauts d'aspect inhérents à cette étape.

¹⁷ Cette figure est extraite d'un module de formation interne à Sanofi : VALLEE PH. OJT – REGLAGES PROCEDE DE PELLICULAGE. Sanofi, Compiègne, 2019, 56 p.

2.3.3. Dispositifs d'application du liquide d'enrobage

Il existe différents dispositifs d'application du liquide d'enrobage. Nous évoquerons ici uniquement les deux dispositifs d'intérêts qui seront étudiés dans les lignes qui suivent.

- **La rampe perforée** : positionnée au-dessus de la masse de noyaux en mouvement, elle laisse s'écouler le liquide d'enrobage sous forme de minces filets. Elle est utilisée dans le cadre d'un pelliculage organique ou d'une dragéification.
- **Les systèmes de pulvérisation** : des pistolets (dont le nombre peut varier selon la taille de la rampe), positionnés sur une rampe de pulvérisation orientée généralement au niveau du tiers supérieur du lit de noyaux en mouvement, pulvérisent un brouillard de gouttelettes de liquide d'enrobage. En fonction du type de pulvérisation, les caractéristiques du brouillard changent, c'est pourquoi il est déterminé selon le liquide d'enrobage à appliquer.

Parmi les systèmes de pulvérisation, deux principaux systèmes existent :

- **Airspray** (*très répandu pour le pelliculage aqueux*) : il utilise l'air comprimé dans le but de disperser le liquide sous forme de gouttelettes. La dimension de la buse, la pression d'air d'atomisation, ainsi que le débit de liquide déterminent la taille des gouttelettes.
- **Airless** (*utilisé pour le pelliculage organique*) : il exerce une pression mécanique pour disperser le liquide en gouttelettes. La forme de la buse et la pression mécanique déterminent la taille des gouttelettes.

2.3.4. Exemple de constitution d'une ligne d'enrobage

Comme il est possible de le constater sur la figure ci-après (*Figure 22*), les trois principales composantes d'une ligne d'enrobage, permettant le bon déroulement de ce procédé sont donc :

- Le **système de traitement d'air**
- Le **système de pulvérisation**
- La **turbine** en elle-même

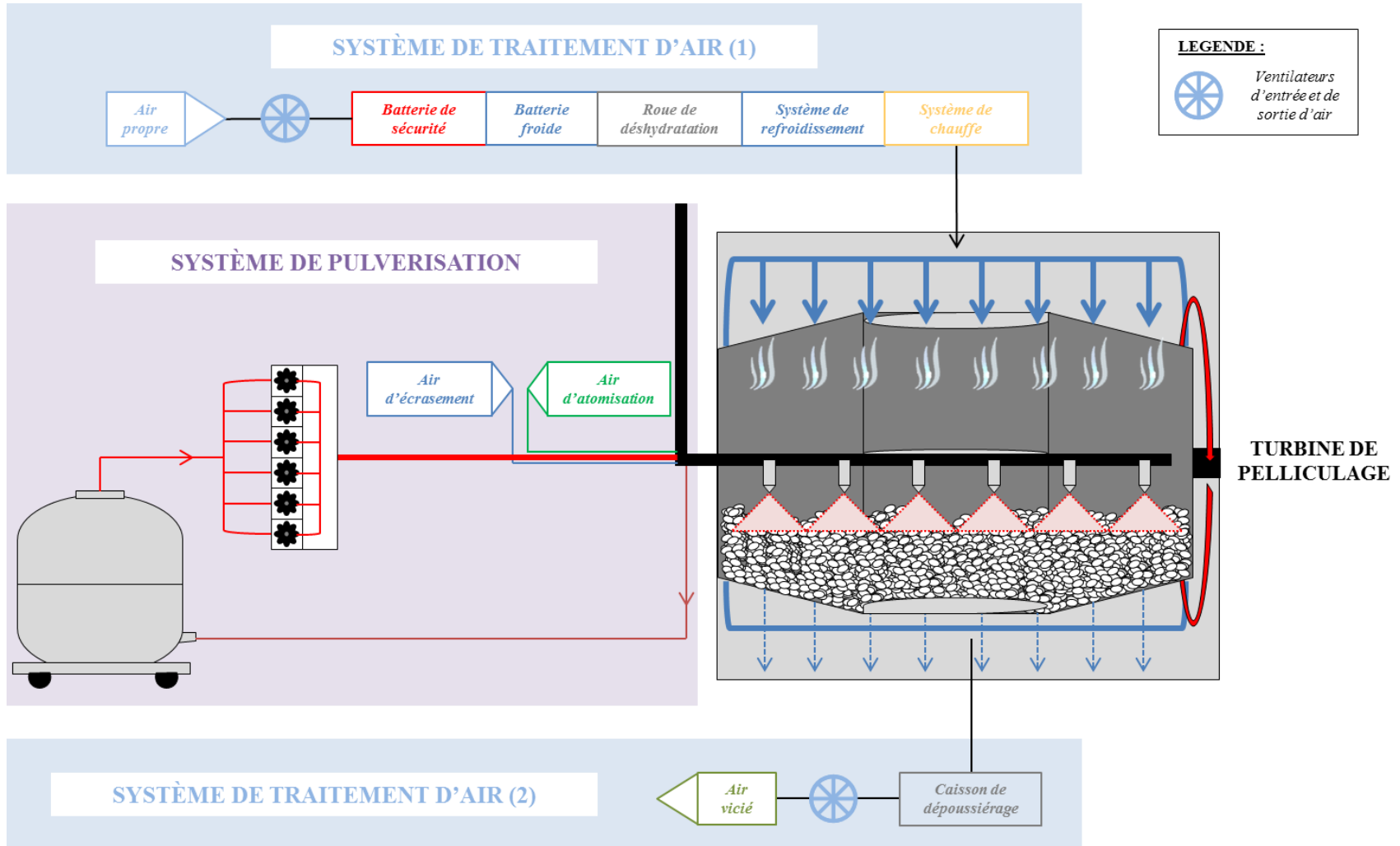


Figure 22 - Schéma des éléments de constitution d'une ligne d'enrobage

2.4. Le procédé de pelliculage

2.4.1. Définition

Il s'agit d'un procédé de fabrication visant à enrober un matériau support à l'aide d'agents filmogènes. Lors de leur séchage, ces agents vont constituer une fine pellicule (quelques dizaines de microns d'épaisseur) autour du noyau.

Le pelliculage ne modifie ni la forme, ni la masse des comprimés.

2.4.2. Caractéristiques des liquides de pelliculage

Concernant le pelliculage, les liquides d'enrobage peuvent se présenter sous différentes formes (suspensions, solutions, latex ou pseudo-latex, etc...) selon les propriétés de solubilité du polymère utilisé.

Les suspensions/solutions de pelliculage sont habituellement composées d'un agent filmogène, d'un plastifiant, de pigments/colorants et d'un solvant pouvant être aqueux ou organique.

Par ailleurs, il existe des sociétés telles que SEPPIC par exemple, qui proposent des produits de pelliculage prêts à l'emploi qu'il suffit de disperser ou de mettre en solution dans un solvant. Ils contiennent, pour cela, l'ensemble des ingrédients nécessaires à la réalisation d'un pelliculage.

2.4.3. Principe du procédé

Le principe de ce procédé peut être résumé grâce au schéma suivant (*Figure 23*) :

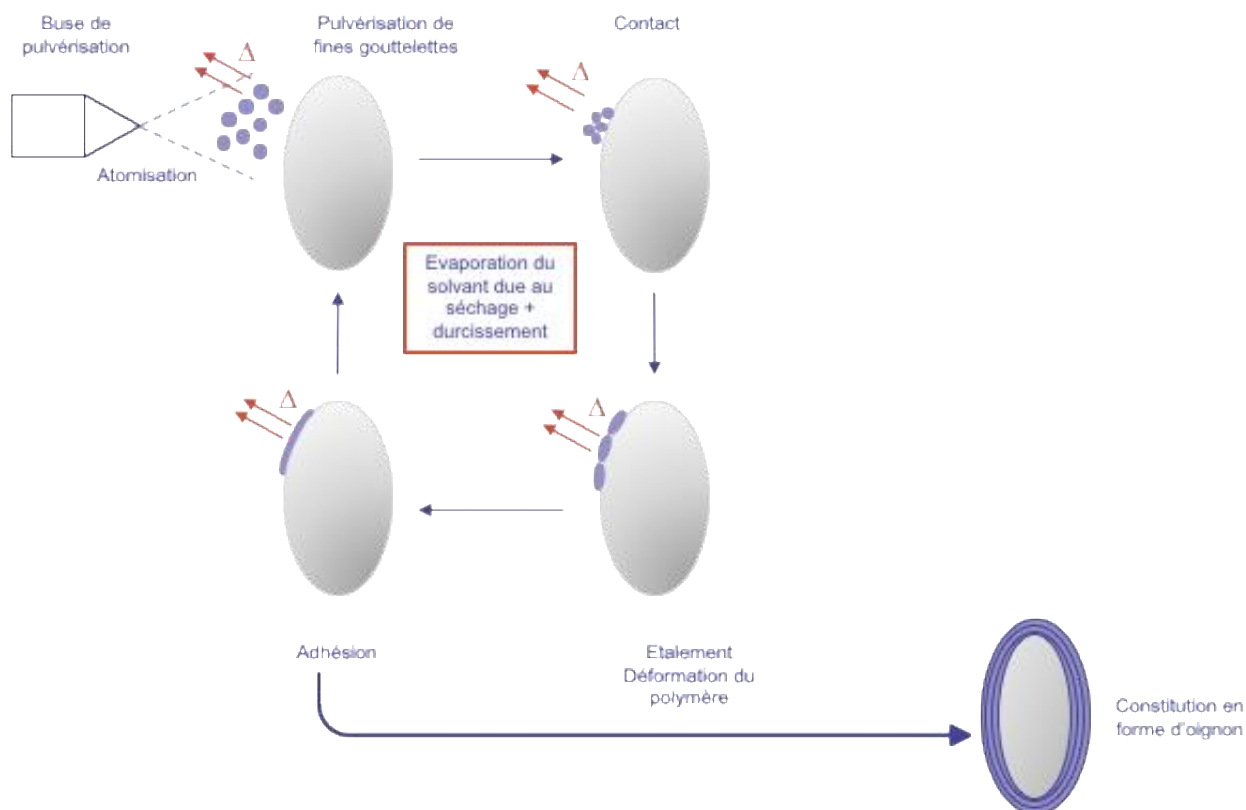


Figure 23 - Schéma du principe du procédé de pelliculage ¹⁸

Le principe du pelliculage consiste, grâce à un air d'atomisation, à pulvériser de fines gouttelettes d'un liquide de pelliculage sur des noyaux en mouvement. Une fois les gouttelettes rentrées en contact des supports solides, le polymère va se déformer, puis s'étaler au fur et à mesure du procédé, pour finalement adhérer à leurs surfaces dans le but de former des couches concentriques en forme d'oignon autour des noyaux.

¹⁸ Cette figure est extraite d'un module de formation interne à Sanofi : HEUTTE M. **OJT – PILOTAGE DU PELLICULAGE**. Sanofi, Compiègne, 2017, 19 p.

2.4.4. Les différentes étapes du pelliculage

2.4.4.1 Préparation de la suspension de pelliculage

Cette étape sera toujours exécutée en amont du procédé de pelliculage. Cette préparation est dépendante de la formulation de la suspension, et doit être rigoureusement définie, afin d'éviter toute formation d'agglomérats, de sédimentation ou de déphasage de la suspension.

On notera également que l'agent filmogène est généralement ajouté en dernier, lorsque celui-ci n'est pas directement intégré à un pré-mix. Ceci permet d'éviter la formation de mousse persistante due au fort pouvoir viscosant de ces composants.

***Remarque :** il est important de préciser que pour chaque suspension, on validera un temps de conservation ou « Holding time » afin de garantir une utilisation optimale de celle-ci, en s'assurant qu'il n'existe aucun risque microbiologique.*

2.4.4.2 Préparation de la turbine

Ce qu'on entend par préparer la turbine est le fait de s'assurer que la turbine est vide, propre et sèche. Cependant, cette étape permet également de vérifier le bon fonctionnement du système de pulvérisation grâce à une vérification du débit, et éventuellement la réalisation d'un spectre de pulvérisation (après une intervention de maintenance ou lors d'une validation de procédé).

***Pour information :** La vérification du débit de pulvérisation de chaque pistolet est définie lors de la validation du procédé, et elle est exécutée avant chaque pelliculage. Cette étape consiste à pulvériser, à la pression de pulvérisation du procédé en question, de la suspension de pelliculage dans une éprouvette graduée pendant un temps donné. Le nombre d'éprouvettes est en fonction du nombre de pistolets de la turbine. L'idée est d'ensuite recueillir chaque éprouvette, et constater que le volume de suspension pulvérisée est à la fois, uniforme entre celles-ci, et dans l'intervalle de spécifications (Figure 24).*

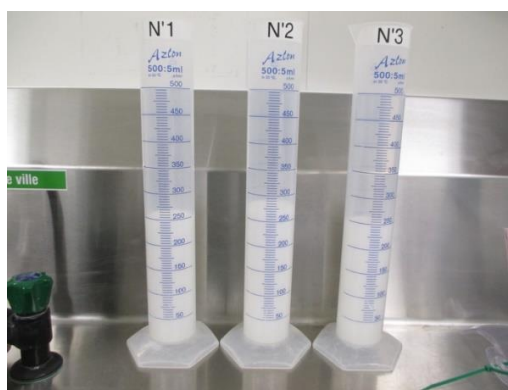


Figure 24 – Illustration de la mise en œuvre de la vérification du débit ¹⁹

¹⁹ Cette figure est extraite d'un module de formation interne à Sanofi : VALLEE PH. OJT – REGLAGES PROCEDE DE PELLICULAGE. Sanofi, Compiègne, 2019, 56 p.

L'exécution d'un spectre de pulvérisation survient après toute intervention de la maintenance sur le système de pulvérisation ou lors d'une validation de procédé. Son principal intérêt lors de la validation d'un procédé est de régler le jet, afin de s'adapter à la qualité de la suspension de pelliculage et au produit pour assurer un recouvrement optimal des comprimés. De plus, il permettra de déterminer les paramètres process optimaux de pulvérisation pour donner des consignes précises dans la technique de fabrication.

Il consiste à placer dans un premier temps, les pistolets de pulvérisation perpendiculairement au-dessus d'un support plat, de couleur sombre de préférence. Le positionnement du bras de pulvérisation doit respecter la distance pistolets – comprimés de la technique de fabrication.

Dans un second temps, il faut gaver le circuit de pulvérisation, puis lancer la pulvérisation : quelques secondes suffisent pour constater les ellipses de suspension sur le support. La pulvérisation doit être lancée dans les mêmes conditions que la technique, c'est pourquoi il est important de respecter le débit de pulvérisation, mais aussi les pressions d'atomisation et d'écrasement. La qualité du spectre en dépend.

Enfin, le résultat du spectre est fonction de plusieurs facteurs que sont :

- Débit de pulvérisation
- Pressions atomisation/écrasement (constantes lors du test)
- Distance pistolets – comprimés
- Equidistance entre pistolets (Figure 25)

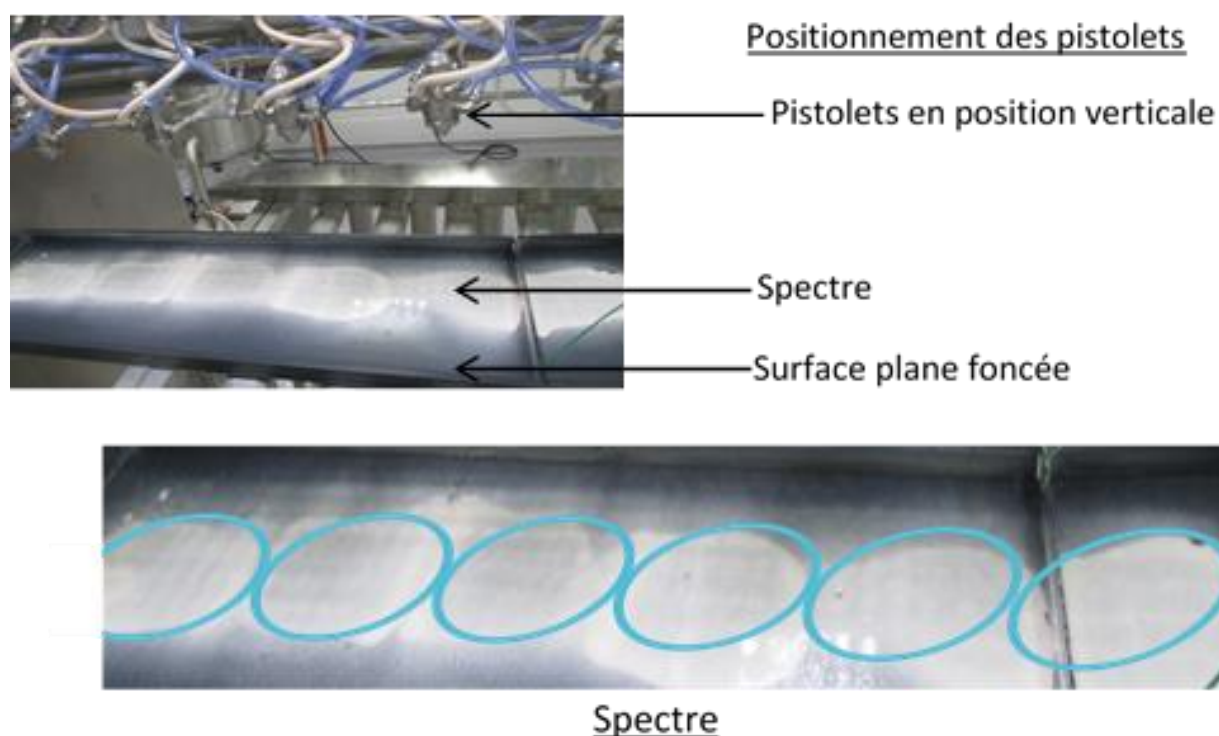


Figure 25 – Illustration de la mise en œuvre d'un spectre de pulvérisation ²⁰

²⁰ Cette figure est extraite d'un module de formation interne à Sanofi : VALLEE PH. OJT – REGLAGES PROCEDE DE PELLICULAGE. Sanofi, Compiègne, 2019, 56 p.

2.4.4.3 Pré-chauffage à vide

Lors de cette étape, on va observer le bon fonctionnement du système de traitement d'air grâce à la régulation du flux d'air process et du séchage avec déshydratation. On place la turbine en condition d'équilibre thermodynamique, notamment en termes de dépression et de température. On vérifie également le bon fonctionnement mécanique de la turbine en la mettant en rotation.

2.4.4.4 Chargement des comprimés

Les comprimés sont introduits dans les turbines grâce à différents systèmes : potences fixes et mobiles (*Figure 26*). Ce système devra éventuellement être adapté en fonction de la résistance des comprimés aux chocs (contrôlée par des essais de friabilité pendant l'étape de compression), afin d'éviter la casse de ceux-ci.

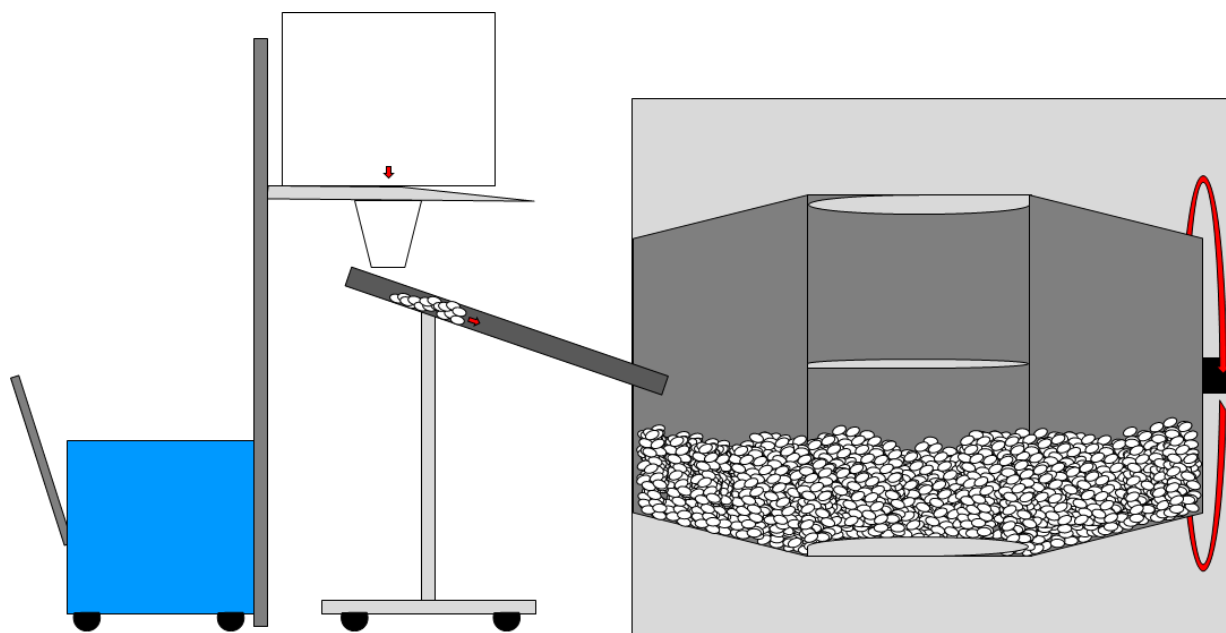


Figure 26 – Schématisation du chargement des comprimés dans la turbine grâce à une potence mobile

2.4.4.5 Pré-chauffage des comprimés

Le pré-chauffage des comprimés consiste à chauffer ceux-ci, afin d'obtenir des conditions idéales pour la réalisation du cycle du procédé de pelliculage vu précédemment, à savoir :



Cependant, la température appliquée dépend de la sensibilité des excipients et du/des PA(s).

2.4.4.6 Pulvérisation de la suspension de pelliculage

C'est l'étape clé du procédé. Elle est principalement influencée par plusieurs facteurs qui sont :

- Le remplissage de la turbine
- Les paramètres de traitement d'air et de pulvérisation

Ces facteurs sont produits dépendants, c'est-à-dire qu'ils doivent être adaptés pour chaque produit, afin de maintenir l'équilibre thermodynamique de la turbine. Celui-ci repose essentiellement sur les conditions de pression, de température et de quantité de solution pulvérisée. Le maintien de cet équilibre permet d'obtenir un enrobage homogène et uniforme sur l'ensemble des comprimés.

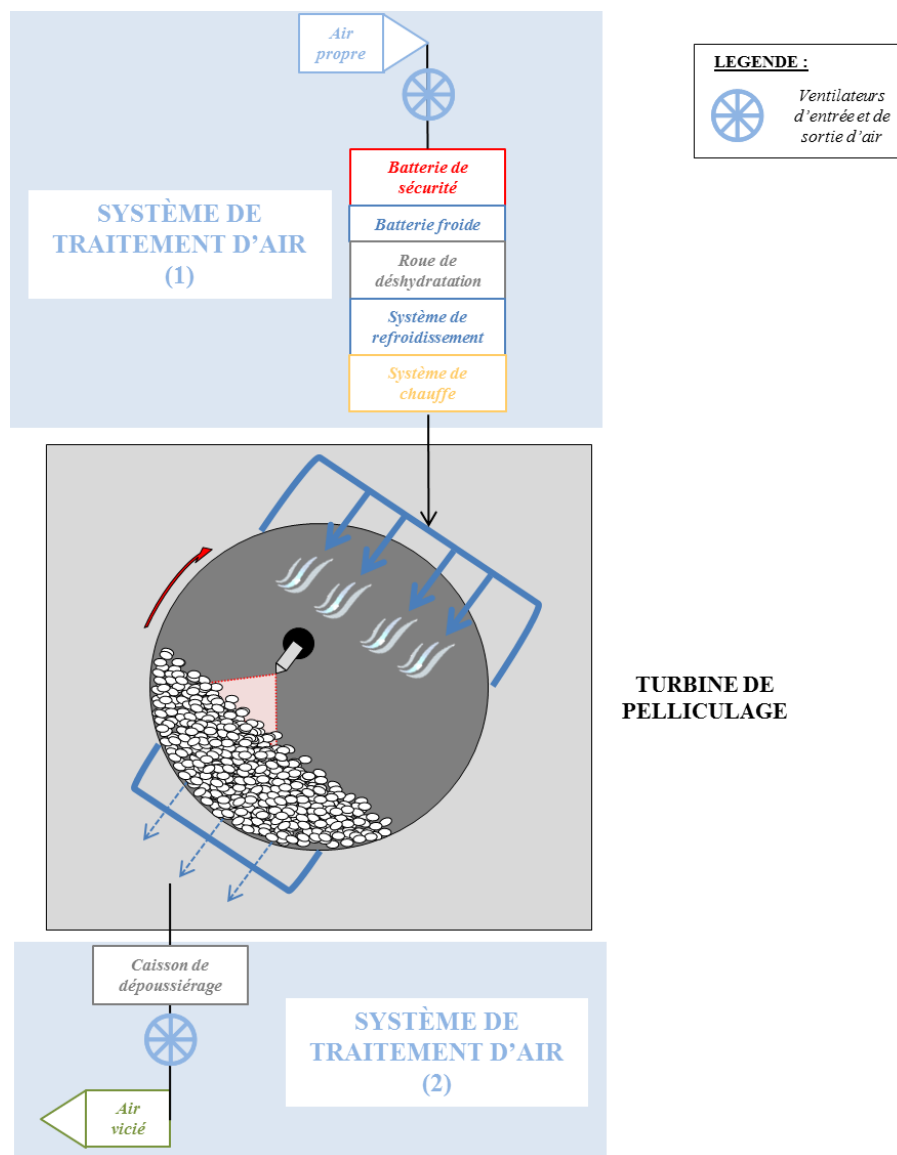


Figure 27 - Schématisation des systèmes intervenant pendant l'étape de pulvérisation

Il est important de savoir qu'un procédé de pelliculage peut être piloté par 3 paramètres distincts, qui sont soit un pilotage du process :

- Au **temps de pelliculage**
- A la **quantité de suspension consommée**
- A la **prise de masse**

La pulvérisation se termine lorsque la valeur de pilotage souhaitée a été atteinte. Une étape d'extension de séchage peut alors être envisagée si besoin.

2.4.4.7 Extension de séchage

Elle correspond à un séchage des comprimés supplémentaire à celui pendant la pulvérisation, intervenant entre l'étape de pulvérisation et le refroidissement. Ce séchage est généralement appliqué aux produits sensibles à l'humidité résiduelle du film polymère, car celle-ci peut affecter les profils de dissolution des comprimés.

2.4.4.8 Refroidissement

Le fait de refroidir les comprimés permet de les ramener progressivement à température ambiante, afin d'éviter tout choc thermique susceptible d'engendrer des altérations du film ou des comprimés dans la suite des étapes du procédé. Le temps de refroidissement est à adapter selon le produit.

2.4.4.9 Stéaratage

Les comprimés sont lustrés au besoin, afin de faciliter leurs mouvements, notamment pour les étapes de conditionnement. Ceci peut également permettre d'améliorer leur aspect. Cette opération doit impérativement s'effectuer à froid, afin d'éviter tout risque d'explosion lors de l'ajout des lubrifiants comme le stéarate de Mg.

2.4.4.10 Déchargement des comprimés

Tout comme pour le chargement, le déchargement doit être envisagé avec précaution selon le type de comprimés, afin d'éviter toute altération potentielle.

Il existe deux principaux types de déchargement de turbine :

- La **gouttière de déchargement** (*Figure 28*) : la turbine est placée en mode rotation discontinue, c'est-à-dire que la turbine va tourner puis se stopper pendant un certain temps lorsque le réservoir (partie évasée de la gouttière) se trouve en position haute du tambour. Placé ainsi, le réservoir gorgé de comprimés va permettre à ceux-ci leur bon écoulement dans un châssis, et donc de décharger la turbine. Une fois vidée, la turbine se remet en rotation en réalisant des cycles discontinus de vidange.

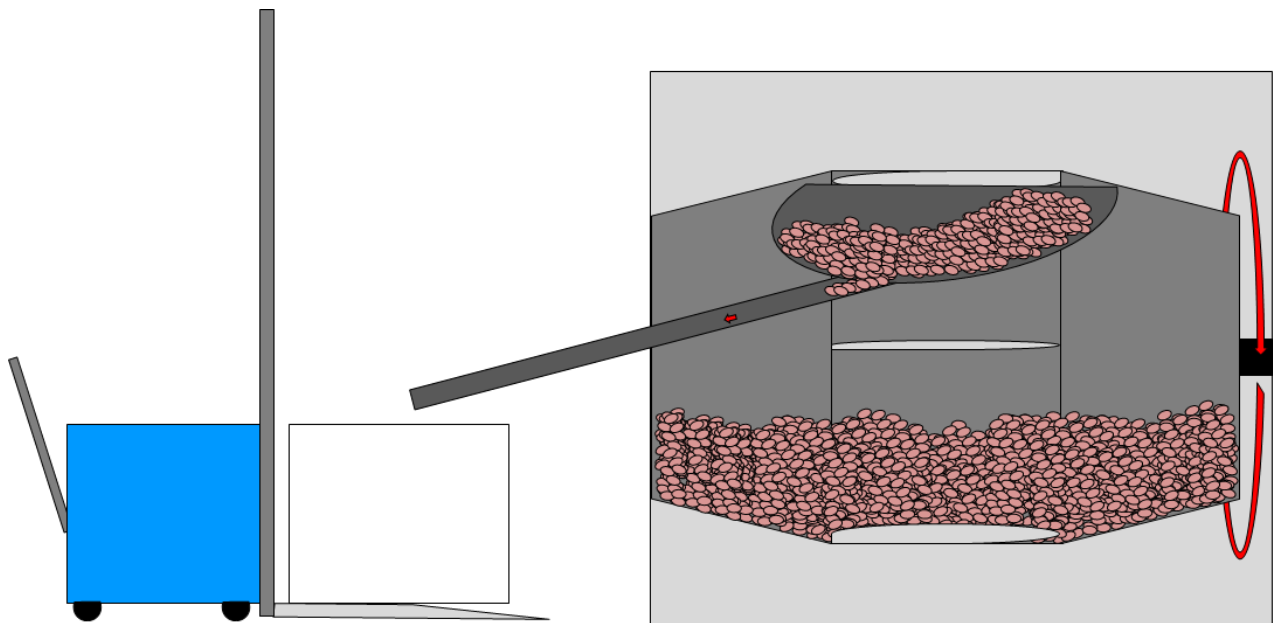


Figure 28 – Schématisation du système de déchargement de comprimés avec une gouttière (turbines Glatt et Driam)

- Le **tiroir de vidange** (Figure 29) : le tambour de la turbine est ouvert sur sa partie inférieure et réalise un mouvement pendulaire (mouvement de balancier) jusqu'à temps que l'ensemble des comprimés se retrouvent vidangés dans le tiroir roulant (déchargement continu). Le déchargement de celui-ci se réalise à l'aide d'un chariot électrique qui va incliner ce dernier au-dessus d'un châssis vide.

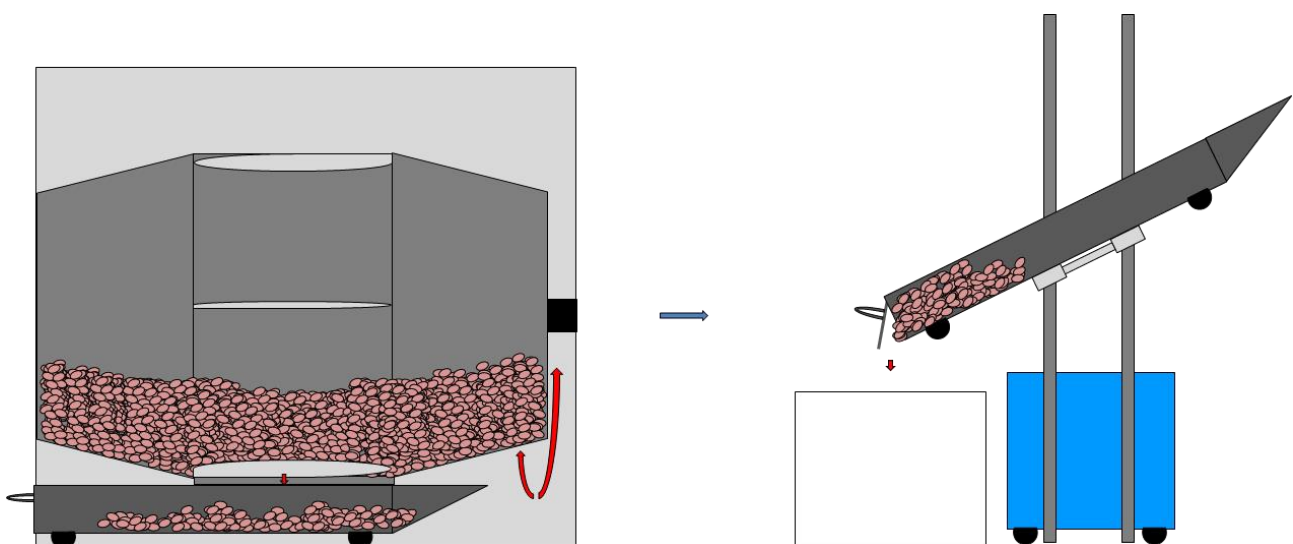


Figure 29 – Schématisation du système de déchargement de comprimés avec un tiroir de vidange (turbine HCF)

2.5. Le procédé de dragéification

2.5.1. Définition

La dragéification est une ancienne technique, héritée de la confiserie, qui consiste à recouvrir le noyau de plusieurs couches de sucre, représentant 30 à 70% de la masse du comprimé (poids sec). Le sucre est appliqué sous forme de sirop. Celui-ci va, par évaporation du solvant sous l'action de la chaleur, se cristalliser et constituer la dragée (19). Cette opération est exécutée dans la majorité des cas en turbine conventionnelle.

2.5.2. Caractéristiques des liquides de dragéification

Le liquide d'enrobage qui est utilisé dans le cadre de la dragéification est un sirop de sucre (généralement à 70%), dans lequel il est possible d'ajouter des pigments et des charges. Ce sirop est à préparer extemporanément (se dit d'une préparation qui doit être conçue juste avant d'être appliquée, donc qui ne peut être anticipée) afin de s'affranchir de tout problème de conservation ou de cristallisation.

Tout comme pour le pelliculage, certains fournisseurs proposent des produits prêts à l'emploi qui nécessitent d'être dispersés dans l'eau au moment de l'emploi, permettant ainsi un gain de temps de préparation.

2.5.3. Les différentes étapes de la dragéification

Différentes techniques sont utilisées pour réaliser une dragée. Il sera exposé ici la technique la plus courante du procédé de dragéification en turbine conventionnelle. Hormis les étapes préliminaires et finales, cette technique comporte généralement cinq étapes bien caractéristiques détaillées ci-après.

2.5.3.1 Etapes préalables

De façon similaire au pelliculage, plusieurs étapes de préparation en début de procédé de fabrication se succèdent à savoir :

- Préparation des sirops
- Pré-chauffage à vide de la turbine
- Chargement des noyaux
- Pré-chauffage des noyaux

2.5.3.2 Isolement du noyau : vernissage ou scellage

L'objectif de cette étape est de protéger le noyau contre l'humidité des liquides provenant des étapes suivantes.

Le principe du vernissage réside dans le fait d'appliquer une pellicule de vernis sur les noyaux. Ce vernis est composé d'une résine ou d'un polymère en solution dans un solvant volatil.

Les vernis correspondent à des gommes, laques, acétate de polyvinyle ou acétophtalate de cellulose. Parmi ces vernis, certains ont une incidence sur la biodisponibilité, tel que l'acétophtalate de cellulose qui procure des propriétés de gastrorésistance. Les solvants les plus utilisés sont l'alcool et l'acétone.

Afin d'assouplir ce film de vernis, un plastifiant comme l'huile de ricin est ajouté.

La durée du vernissage est d'environ une demi-heure. S'en suit un séchage en dehors de la turbine.

Remarque : le vernissage n'est pas toujours obligatoire et peut être supprimé, notamment dans le cas où le noyau renferme des principes actifs qui ne craignent pas l'humidité.

2.5.3.3 Gommage

Le gommage a pour rôle de permettre l'adhérence des couches de montage.

Il consiste à appliquer alternativement sur les noyaux, une solution adhésive et un mélange de poudre (environ une quinzaine de couches ou « passes » sont nécessaires). La solution adhésive est répandue à chaud (60°C) et de manière fractionnée sur les comprimés qui ont préalablement été pré-chauffés afin d'éviter un phénomène de cristallisation du sucre.

En cours de process, lorsque la masse (comprimés + solution adhésive) devient collante, il y a un risque d'engendrer des défauts d'aspect. Pour éviter cette situation, il est préconisé de saupoudrer un mélange de poudres à partir du moment où la masse devient collante, afin de la sécher.

Entre chaque application de poudre, les comprimés doivent être séchés avant d'entamer l'application d'une nouvelle couche de solution adhésive, et ainsi de suite. Du fait de l'incorporation de poudre entre chaque cycle de gommage, l'émanation de poussière est relativement importante, c'est pourquoi cette phase se fait sous aspiration.

Généralement, la solution adhésive est un sirop de sucre auquel a été ajoutée de la gomme arabique et de la gélatine.

Le mélange de poudres utilisé entre chaque cycle se compose de talc, d'amidon de maïs et de gomme arabique.

La durée du gommage est d'environ quatre heures, donnant ensuite lieu à un séchage en dehors de la turbine.

2.5.3.4 Montage ou grossissage

Le montage ou grossissage s'effectue en deux sous-étapes, à savoir :

2.5.3.4.1 *Blanchissage*

Le blanchissage joue sur le grossissement de la dragée.

Lors de cette étape, il sera successivement appliqué du sirop simple (composé aux 2/3 de sucre) qui a été chauffé à 60°C, auquel a été ajouté de l'oxyde de titane (à hauteur d'environ 3 à 4% de la formule), qui est un pigment blanc dont le rôle est d'opacifier.

Chaque couche de sirop appliquée est séchée via un flux d'air chaud. La fin de l'opération est marquée par l'obtention d'une dragée de la taille désirée et dont l'aspect est régulier.

2.5.3.4.2 *Lissage*

Le lissage a quant à lui pour rôle de combler les irrégularités de surface, en engendrant une cristallisation lente et fine du sucre.

Il s'agit dans ce cas d'un sirop moins concentré (dilué au 1/3 de sucre), toujours chauffé à 60°C, mais sans charge ni opacifiant. L'application de ce sirop dilué se fait successivement, tout comme pour le blanchissage. Plusieurs dizaines de passes sont requises.

L'autre caractéristique de cette étape, en plus de la différence de composition du sirop, est que le séchage est assuré par un courant d'air froid, provoquant la lente cristallisation du sucre.

La durée du montage est de plusieurs heures, sans compter le séchage en dehors de la turbine.

2.5.3.5 Coloration

Le rôle de la coloration est de réaliser une coloration de surface.

Elle consiste à appliquer le même sirop que celui du lissage (sirop dilué au 1/3 de sucre), à la seule différence que l'on a ajouté un pigment dedans, jusqu'à l'obtention de la couleur désirée.

Remarque : afin d'obtenir un pouvoir couvrant de qualité, les pigments doivent être très finement divisés et en suspension stable dans les sirops.

2.5.3.6 Lustrage, polissage ou cirage

Cette étape finale a une visée esthétique. En effet, le but est de donner un bel aspect brillant aux dragées.

Il s'agit ici d'appliquer en couche terminale des produits lustrants qui peuvent être :

- Cires naturelles ou synthétiques : parmi elles, on retrouve par exemple la cire blanche ou cire de Carnauba en solution dans un solvant volatil comme l'alcool ou le trichlorobifluoroéthane.
- Cires en copeaux ou en blocs qui vont se retrouver en mouvement pendant une durée déterminée au sein du lit de dragées.

Enfin, les dragées sont déchargées manuellement de la turbine.

2.5.4. Optimisation de la technique classique

Outre le fait qu'il s'agisse d'un procédé relativement long, de nombreux inconvénients caractérisent le procédé de dragéification. Le principal de ces inconvénients est dû au fait que c'est une opération délicate à réaliser, qui demande une véritable technicité de la personne qui l'exécute.

L'optimisation de la technique réside dans l'automatisation, permettant de remplacer la personne qui présentait un tour de main long à acquérir. Pour cela, la mise en œuvre dans des turbines perforées a été employée, mais des aménagements de la technique initiale ont été requis.

L'automatisation des cycles se réalise de la façon ci-après :

- Pulvérisation
- Arrêt de la pulvérisation et répartition du liquide d'enrobage
- Séchage

Par exemple, le procédé de dragéification du nouveau médicament qui sera industrialisé sur le site de Compiègne diffère de la technique classique en raison de l'utilisation d'une turbine perforée, et il se décompose de la manière suivante :

- 1) Enrobage 1 : intégrant une étape de montage, c'est-à-dire un blanchissage et un lissage
- 2) Pelliculage gastro-résistant
- 3) Enrobage 2 : intégrant une étape de montage, c'est-à-dire un blanchissage et un lissage
- 4) Enrobage coloré 1
- 5) Enrobage coloré 2
- 6) Lustrage

2.6. Exécution de la démarche établie en vue de configurer la QP d'une turbine polyvalente

2.6.1. Analyse fonctionnelle de la turbine

Cette partie constitue l'étape pré-requise dans le cadre de la QP. Il s'agit là de l'analyse fonctionnelle qui a pour but de décrire les fonctions nécessaires à la conduite de l'équipement en question. La méthode a été exécutée sur une DRIAM 1600, qui est une turbine perforée d'une capacité de 600 kg. Les modifications apportées à cet équipement lui permettent aujourd'hui de réaliser des dragées, en plus du pelliculage de comprimés. L'analyse fonctionnelle de cet équipement permet d'identifier 4 sous-ensembles représentés dans les schémas ci-dessous, avec le découpage en ressources. Chaque couleur est identifiée par le numéro de la ressource (*Figure 30*).

- Premier sous-ensemble :

- **Traitement d'air** (zone technique) : il se compose de deux filtres d'entrée d'air (1), un ventilateur de soufflage (2), une batterie froide (3), une batterie chaude (4), un dépoussiéreur (5), un ventilateur d'extraction (6) et des registres flux d'air (10).

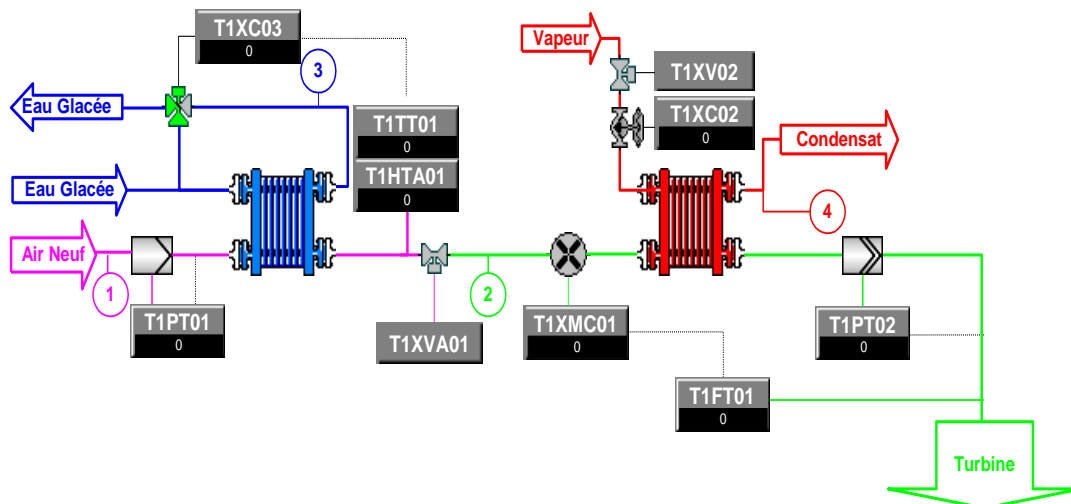
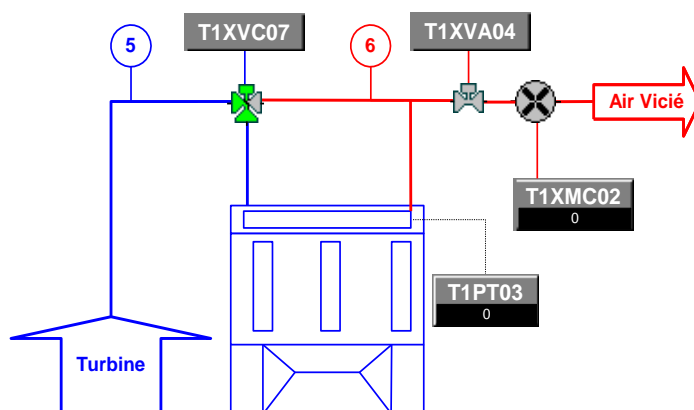


Figure 30 – Schéma des ressources du traitement d'air de la DRIAM 1600



- **Turbine** (zone process) : elle se compose des registres de flux d'air (10), du bras de pulvérisation (11), du tambour (12) et du châssis (13).

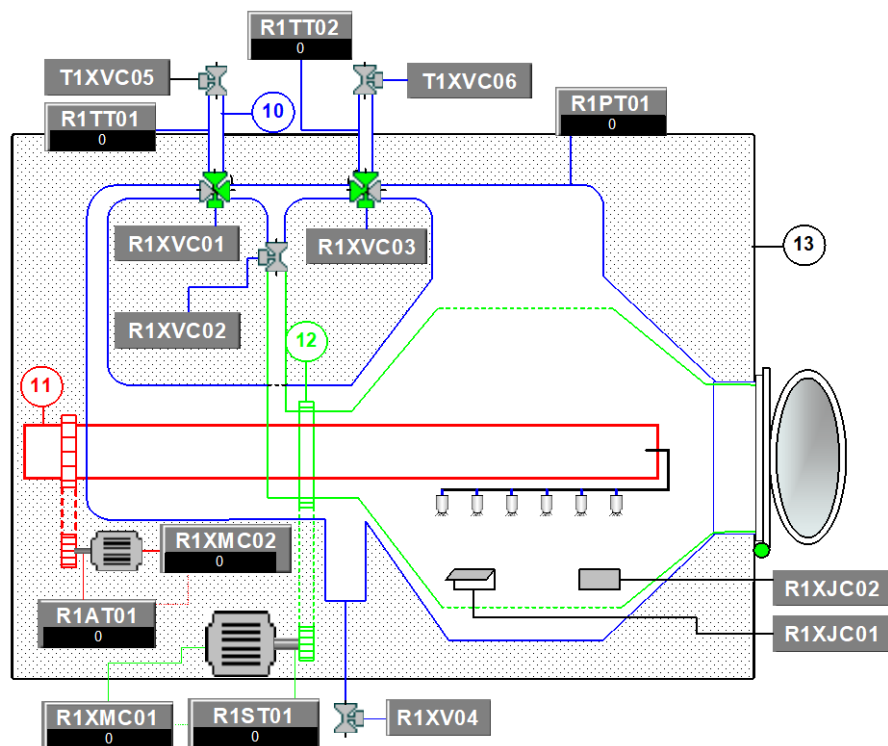


Figure 31 – Schéma des ressources de la turbine DRIAM 1600 ²¹

- Deuxième sous-ensemble : il correspond au **Nettoyage en place (NEP)** qui est le dispositif de lavage (réseau d'eau et de détergent) de l'ensemble du tambour en fin de procédé de fabrication.

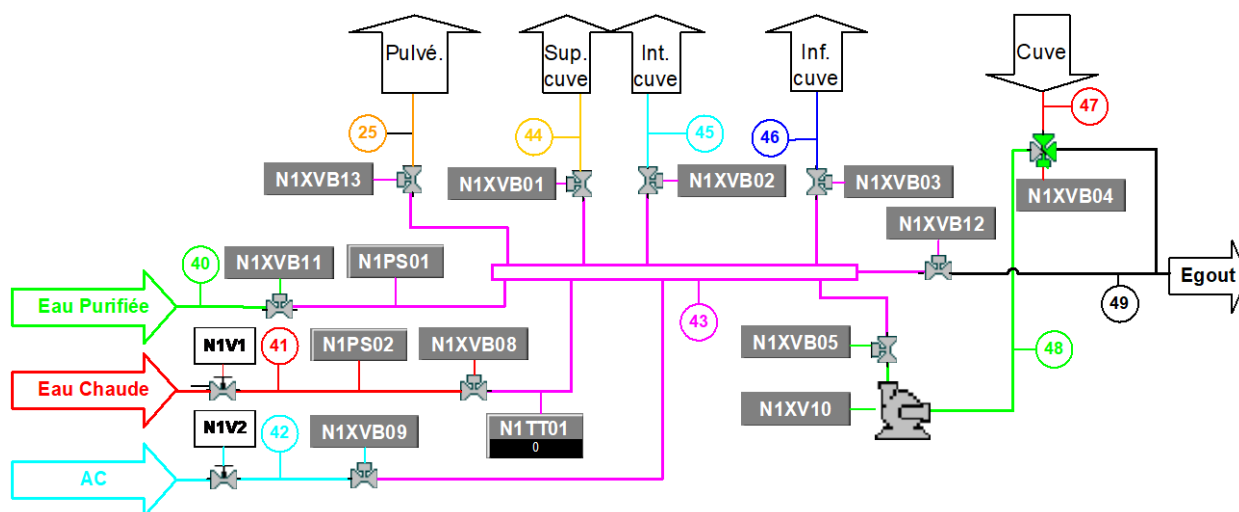


Figure 32 – Schéma des ressources de la NEP ²¹

²¹ Schémas extraits du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

- Troisième sous-ensemble : il correspond au **Skid dragée** (zone process) qui est le dispositif permettant la préparation, le stockage et l'application du sirop d'enrobage pour assurer la dragéification.

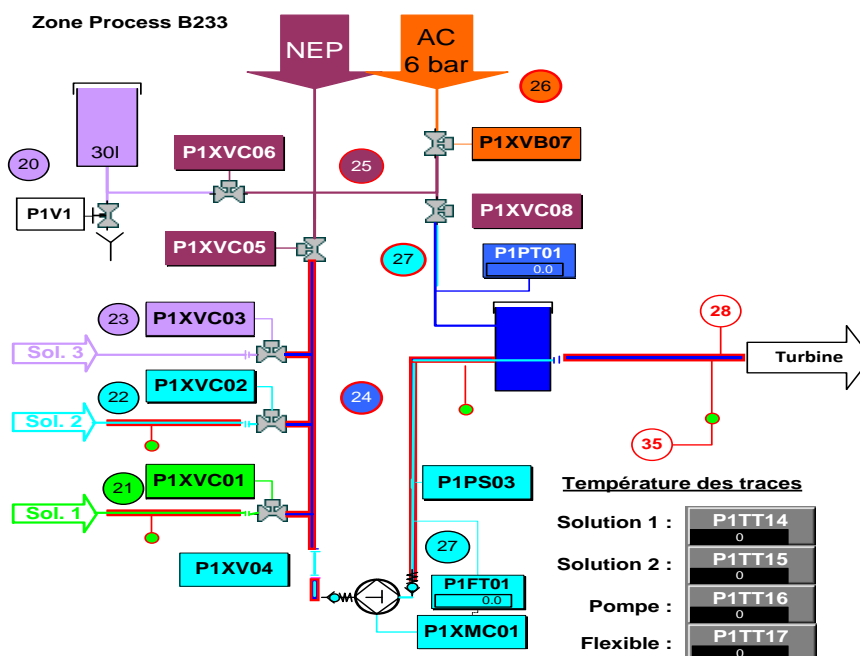


Figure 33 – Schéma des ressources du Skid dragée²²

- Quatrième sous-ensemble : il correspond au **Skid pelliculage** (zone process) qui est le dispositif permettant la préparation, le stockage et la pulvérisation de la suspension de pelliculage pour le pelliculage.

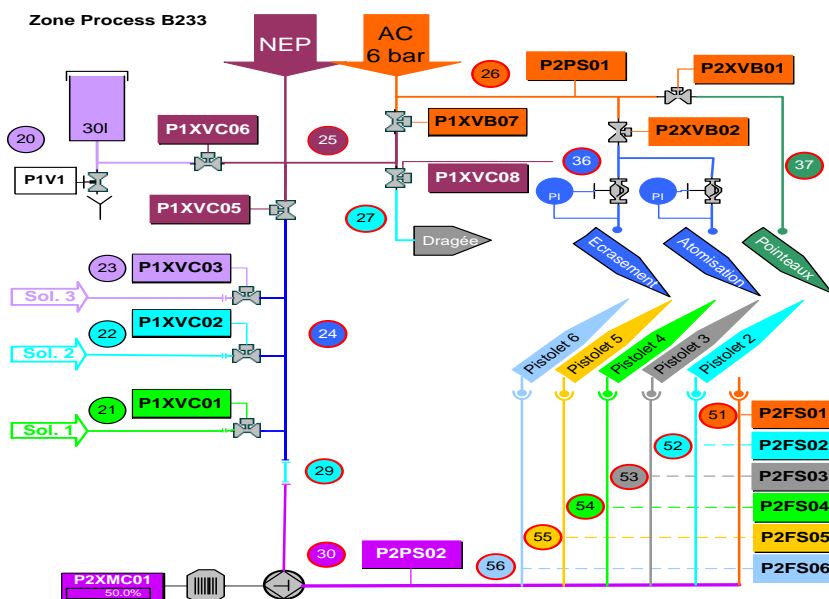


Figure 34 – Schéma des ressources du Skid pelliculage²²

²² Schéma extrait du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

Une fois l'architecture du système dressée, il est possible ensuite de répertorier l'ensemble des fonctions de la turbine (*Tableau XII*) :

Tableau XII – Liste de l'ensemble des fonctions de la turbine dans le cadre de son analyse fonctionnelle ²³ (*Annexe 4*)

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE
Flux d'air	Régulation flux d'air process	<ul style="list-style-type: none"> - Réguler le débit d'air entrant et la dépression - Positionner les 3 registres de la turbine selon l'orientation du flux d'air souhaité - Passer par le dépoussiéreur en sortie d'air 	<ul style="list-style-type: none"> - Débit d'air entrant - Dépression - Orientation de l'air dans la turbine (<i>bypass (l'air ne passe pas), direct standard, inverse standard, direct axial, inverse axial</i>)
	Régulation flux d'air NEP	<ul style="list-style-type: none"> - Réguler le débit d'air entrant - Positionner les 3 registres de la turbine selon l'orientation du flux d'air souhaité - Bypasser le dépoussiéreur en sortie d'air 	<ul style="list-style-type: none"> - Débit d'air entrant - Orientation de l'air dans la turbine (<i>bypass (l'air ne passe pas), direct standard, inverse standard, direct axial, inverse axial</i>)
Séchage / Refroidissement	Séchage avec déshydratation	<ul style="list-style-type: none"> - Réguler la température d'air entrant et sortant - Réguler la déshydratation de l'air entrant 	<ul style="list-style-type: none"> - Température air entrant et sortant - Régulation de température d'air sur la température d'air entrant ou sortant - Régulation d'hygrométrie de l'air sur la température de froid ou sur l'hygrométrie - Température et hygrométrie en sortie de batterie froide
	Séchage sans déshydratation	Réguler la température d'air entrant et sortant	<ul style="list-style-type: none"> - Température air entrant et sortant - Régulation de température d'air sur la température d'air entrant ou sortant
	Refroidissement	Réguler refroidissement et déshydratation de l'air entrant	<ul style="list-style-type: none"> - Température air entrant et sortant - Régulation de température d'air sur la température d'air entrant ou sortant - Modes d'arrêt de la fonction (<i>temps, température, temps ou température, temps et température, temps à température</i>) - Avec/sans arrêt automatique de la fonction

²³ Liste de l'ensemble des fonctions retranscrite à partir du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE
Rotation turbine	Rotation turbine	<ul style="list-style-type: none"> - Réguler la vitesse de rotation - Gérer le mode de rotation continu / discontinu 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitesse de rotation - Modes de rotation (<i>continu, discontinu</i>) - Temps en marche et en pause pour mode discontinu
	Ouverture des clapets	<ul style="list-style-type: none"> - Réguler la vitesse de rotation - Commander l'ouverture des clapets 	Vitesse ouverture / fermeture des clapets
	Fermeture des clapets	<ul style="list-style-type: none"> - Réguler la vitesse de rotation - Commander la fermeture des clapets 	Vitesse ouverture / fermeture des clapets
Bras de pulvérisation	Bras en position fixe	Mettre le bras à la position angulaire souhaité	Position du bras de pulvérisation
	Bras en position oscillante	Faire osciller le bras entre deux positions angulaires souhaitées	<ul style="list-style-type: none"> - Position du bras de pulvérisation - Temps en position haute et basse
Pulvérisation	Dragéification	<ul style="list-style-type: none"> - Gaver le circuit pompe pendant un temps - Pulvériser pendant un temps et à une vitesse constante du sirop - Purger trois circuits au choix pendant un temps - Allumer la lampe pendant le temps de marche de la fonction 	<ul style="list-style-type: none"> - Choix de solution - Temps de pulvérisation et de gavage - Vitesse pompe dragée - Temps et modes de purges en fin de fonction (<i>sans purge, purge circuit amortisseur, purge circuit pompe, purge circuit pompe et amortisseur</i>)
	Pelliculage	<ul style="list-style-type: none"> - Pulvériser pendant un temps ou une quantité et à une vitesse constante une suspension de pelliculage - Déterminer la vitesse de pompe en fonction du débit, masse volumique, coefficient de correction perte de charge - Calculer quantité pulvérisée - Allumer la lampe pendant le temps de marche de la fonction - Sécuriser le produit en mettant « Pause » automatiquement la fonction si la température est trop faible 	<ul style="list-style-type: none"> - Choix de solution - Modes d'arrêt (<i>temps, quantité, temps ou quantité, temps et quantité, manuel</i>) - Temps de pulvérisation - Quantité à pulvériser - Coefficient de correction perte de charge (<i>calcul vitesse de pompe</i>) - Débit - Modes de comportement en fin de pelliculage (<i>arrêt de la fonction, libération de la recette sans arrêter la fonction</i>) - Modes de mise en pause automatique de la fonction selon température (<i>sans mise en pause automatique, avec mise en pause sur température d'air entrant ou sortant et reprise automatique</i>)
	Lustrage	Pulvériser une poudre en fin de pelliculage en utilisant l'air d'atomisation	Temps de lustrage

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE
Traces permanentes		Réguler la température des traces pompe et flexible	- Temps de mise en chauffe - Température de la trace pompe et flexible
Prélèvement eau purifiée		- Ouvrir la vanne d'eau purifiée pour réaliser prélèvement - Vidanger pendant 1 min en fin de prélèvement	
NEP dragée / pelliculage	Lavage avec mise à l'égout	- Ouvrir les clapets du tambour en fonction des options sélectionnées - Réguler la rotation de la turbine - Prélaver les différentes parties de la turbine - Positionner ou faire osciller le bras de pulvérisation pendant le lavage - Commander le flip des registres entrée / sortie d'air turbine pendant le lavage	- 2 qualités d'eau au choix (<i>chaude, purifiée</i>) - Avec/sans ouverture des clapets - Temps de lavage du circuit de pulvérisation et de surpression, supérieur et inférieur tambour, bras et intérieur tambour, de vidange, intervalle entre pulse des vannes de solution - 2 choix de position du bras (<i>fixe, mobile</i>) - Position haute/fixe et basse du bras - Temps écoulé position haute et basse - Température de l'eau chaude à 60°C
	Remplissage et barbotage	- Ouvrir les clapets du tambour en fonction des options sélectionnées - Réguler la rotation de la turbine - Incorporer un additif via la pompe de pulvérisation - Remplir la turbine avec de l'eau chaude ou purifiée	- 2 qualités d'eau au choix (<i>chaude, purifiée</i>) - Avec/sans ouverture des clapets, additif - Temps d'incorporation de l'additif, de rinçage de l'additif, de remplissage, de barbotage - Température mini de l'eau chaude
	Lavage avec pompe de reprise	- Ouvrir les clapets du tambour en fonction des options sélectionnées - Réguler la rotation de la turbine - Laver les différentes parties de la turbine en faisant circuler le contenu de la turbine via la pompe de NEP - Positionner ou faire osciller le bras de pulvérisation pendant le lavage - Commander le flip des registres entrée / sortie d'air turbine pendant le lavage	- Avec/sans ouverture des clapets - Temps de lavage du circuit de pulvérisation et de surpression, supérieur et inférieur tambour, bras et intérieur tambour, de vidange, intervalle entre pulse des vannes de solution - 2 choix de position du bras (<i>fixe, mobile</i>) - Position haute/fixe et basse du bras - Temps écoulé position haute et basse

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE
NEP dragée / pelliculage	Vidange	<ul style="list-style-type: none"> - Ouvrir les clapets du tambour en fonction des options sélectionnées - Ouvrir l'ensemble des vannes de NEP pendant un temps pour vidanger les circuits 	Temps vidange turbine
	Purge	<ul style="list-style-type: none"> - Ouvrir les clapets du tambour en fonction des options sélectionnées - Purger l'ensemble des vannes de NEP pendant un temps pour vidanger les circuits 	<ul style="list-style-type: none"> - Avec/sans ouverture des clapets - Temps de lavage du circuit de pulvérisation et de surpression, supérieur et inférieur tambour, bras et intérieur tambour
	Décontamination circuit de pulvérisation	Gaver le circuit de pulvérisation avec une solution décontaminante	Temps de gavage circuit de pulvérisation
Rapport dragée / NEP / pelliculage		<ul style="list-style-type: none"> - Mémoriser à un instant souhaité de la recette les mesures - Mémoriser les consignes des fonctions - Mémoriser les mini / maxi des mesures 	Avec/sans présélection
Analyse		<ul style="list-style-type: none"> - Compter le temps global de la recette - Compter l'occurrence des défauts des fonctions 1 à 10 - Le temps en défaut des fonctions 1 à 10 - Gérer 10 chronomètres indépendants 	Marche / Arrêt / Restart des chronos 1 à 10
Temporisation		Compter le temps	Consigne de temps

2.6.2. Analyse de complexité de la turbine

Après avoir listé l'ensemble des fonctions de la turbine, le déploiement de l'analyse de complexité est rendu possible, d'où l'établissement du tableau suivant.

Tableau XIII – Analyse de complexité de la turbine partie 1 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE		A	B	C = AxB	D	Total = CxD
Flux d'air	Débit d'air entrant		8	1	8	4	32
	Dépression		5	1	5	4	20
	Orientation de l'air		1	1	1	4	4
Séchage / Refroidissement	Température air entrant	Pelliculage	3	1	3	4	12
		Dragéification	5	1	5	4	20
	Température air sortant	Dragéification	3	1	3	4	12
		Pelliculage	5	1	5	4	20
	Régulation température air sur température d'air entrant	Pelliculage	3	1	3	4	12
		Dragéification	8	1	8	4	32
	Régulation température air sur température d'air sortant	Dragéification	3	1	3	4	12
		Pelliculage	8	1	8	4	32
	Régulation hygrométrie air sur température de froid		3	1	3	4	12
	Régulation hygrométrie air sur hygrométrie		3	1	3	4	12
	Température en sortie de batterie froide		1	1	1	4	4
	Hygrométrie en sortie de batterie froide		1	1	1	4	4
	Modes d'arrêt de la fonction		3	1	3	4	12
	Avec/sans arrêt automatique de la fonction		1	1	1	4	4
Rotation turbine	Vitesse de rotation		1	1	1	4	4
	Modes de rotation		1	1	1	4	4
	Temps en marche pour mode discontinu		1	1	1	4	4
	Temps en pause pour mode discontinu		1	1	1	4	4
	Vitesse ouverture / fermeture des clapets		1	1	1	4	4
Pulvérisation (dragéification, pelliculage, stéaratage)	Choix de solution		1	1	1	4	4
	Temps de pulvérisation		1	1	1	4	4
	Temps de gavage		1	1	1	4	4
	Vitesse pompe		8	1	8	4	32
	Temps de purge en fin de fonction		1	1	1	4	4
	Modes de purge en fin de fonction		1	1	1	4	4
	Modes d'arrêt de la fonction		1	1	1	4	4
	Quantité à pulvériser		1	1	1	4	4
	Coefficient de correction perte de charge		3	1	3	4	12
	Débit de pulvérisation		8	1	8	4	32
	Temps de lustrage		5	1	5	4	20
	Pression air d'atomisation		5	1	5	4	20
	Pression air d'écrasement		5	1	5	4	20
	Modes de comportement en fin de pelliculage		1	1	1	4	4
	Modes de mise en pause automatique de la fonction selon température		1	1	1	4	4

Tableau XIV – Analyse de complexité de la turbine partie 2 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE	A	B	C = AxB	D	Total = CxD
Bras de pulvérisation	Position du bras	1	1	1	4	4
	Temps en position haute	1	1	1	4	4
	Temps en position basse	1	1	1	4	4
Traces permanentes	Temps de mise en chauffe	1	1	1	4	4
	Température de la trace pompe	1	1	1	4	4
	Température de la trace flexible	1	1	1	4	4
NEP dragée / pelliculage	Choix de qualité d'eau	1	1	1	4	4
	Avec/sans ouverture des clapets	1	1	1	4	4
	Temps lavage circuit de pulvérisation	5	1	5	4	20
	Temps lavage circuit de surpression	5	1	5	4	20
	Temps lavage supérieur tambour	5	1	5	4	20
	Temps lavage inférieur tambour	5	1	5	4	20
	Temps de vidange	5	1	5	4	20
	Temps intervalle entre pulse des vannes de solution	1	1	1	4	4
	Choix de position du bras	1	1	1	4	4
	Position haute/fixe du bras	1	1	1	4	4
	Position basse du bras	1	1	1	4	4
	Temps écoulé position haute	1	1	1	4	4
	Temps écoulé position basse	1	1	1	4	4
	Température de l'eau chaude à 60°C	1	1	1	4	4
	Avec/sans additif	1	1	1	4	4
	Temps d'incorporation de l'additif	5	1	5	4	20
	Temps de rinçage de l'additif	5	1	5	4	20
	Temps de remplissage	5	1	5	4	20
	Temps de barbotage	5	1	5	4	20
	Température mini de l'eau chaude	1	1	1	4	4
	Temps de gavage circuit de pulvérisation	5	1	5	4	20
Rapport dragée / NEP / pelliculage	Avec/sans présélection	1	1	1	2	2
Analyse	Marche / arrêt / restart des chronos 1 à 10	1	1	1	2	2
Temporisation	Temps	5	1	5	2	10

Le résultat de l'analyse de complexité de la turbine (*Tableau XIII* et *Tableau XIV*) met en avant quatre fonctions complexes (fonctions qui présentent chacune un ou plusieurs paramètres de complexité élevée) qui sont les suivantes :

- Flux d'air
- Séchage / Refroidissement
- Pulvérisation
- NEP dragée / pelliculage

On est donc confronté ici à un équipement de complexité élevée qui nécessite la réalisation d'une QP.

2.6.3. Conception du test de QP pour une turbine configurée en mode pelliculage

Dans l'optique d'appliquer le principe du « juste nécessaire » dans le cadre de la qualification, il sera exécuté chronologiquement le pelliculage, puis la dragéification, sur les mêmes comprimés, afin de répondre à une logique process de mise en œuvre.

Le but des essais est de vérifier en charge (sur des comprimés placebo), la performance de l'équipement en termes de **flux d'air**, **séchage / refroidissement** et de **pulvérisation**, tout ceci afin de s'assurer que les fonctions identifiées comme étant complexes sont sous contrôle.

La partie nettoyage, avec la fonction NEP dragée / pelliculage, n'a pas été intégrée dans la conception de ce test de QP car, d'une part, cette activité ne relève pas du scope d'activités géré par le service dont j'étais membre. Et, d'autre part, on a souhaité se focaliser uniquement sur la performance de l'équipement du point de vue de la partie procédé de fabrication.

A partir du recul acquis en matière de procédés et de machines d'enrobage, et dans le but d'être le plus représentatif possible des procédés qui seront mis en œuvre sur cet équipement, il a été proposé de configurer la QP de la turbine en mode pelliculage de la façon suivante :

- Deux lots de 300 kg de comprimés de placebo nus seront pelliculés pendant environ 2h30. Les deux lots seront pelliculés avec une suspension de pelliculage colorée, afin de voir la reproductibilité du pelliculage en termes d'aspect. Le pelliculage ne sera pas réalisé en environnement déshydraté.
- Les comprimés de placebo seront représentatifs de ceux qui seront utilisés en routine. En effet, seul le noyau (comprimé nu) diffèrera, et il est sans impact sur la QP et sur le fonctionnement de routine de la turbine en mode pelliculage, car la prise en compte du produit est totalement écartée durant cette phase.

En se basant sur l'analyse de complexité réalisée, les conditions de réussite du test QP de la turbine en mode pelliculage ont pu être définies et sont retranscrites dans les tableaux suivants (pour rappel : complexité **faible = vert**, **modérée = orange** et **élevée = rouge**).

Tableau XV - Matrice de tests pour la pulvérisation (pelliculage) partie 1 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Pulvérisation				
Flux d'air	Débit d'air entrant	4000 m ³ /h ± 1000 m ³ /h	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Dépression	-2 mbar ± 0,5 mbar	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Orientation de l'air	Direct standard	Début	Respecté / Non respecté
Séchage sans déshydratation	Température air entrant	QS température de l'air sortant	Valeur relevée toutes les 30 min (T0, T30, T60, T90, T120, T150 min)	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
	Température air sortant	42°C ± 3°C	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Régulation température air sur température d'air entrant	Désactivé	NA	NA
	Régulation température air sur température d'air sortant	Activé	Début	Respecté / Non respecté
Rotation turbine	Vitesse de rotation	8 tr/min	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de rotation	Continu	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en marche pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Temps en pause pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Vitesse ouverture / fermeture des clapets	2 s	Début	Respecté / Non respecté
Bras de pulvérisation	Position du bras	~ 90° du lit de comprimés	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en position haute	Désactivé	NA	NA
	Temps en position basse	Désactivé	NA	NA

Tableau XVI - Matrice de tests pour la pulvérisation (pelliculage) partie 2 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Pulvérisation				
Pulvérisation (pelliculage)	Choix de solution	1	Début	Respecté / Non respecté
	Temps de pulvérisation	2h30	Fin	Respecté / Non respecté
	Modes d'arrêt de la fonction	Temps	Fin	Respecté / Non respecté
	Quantité à pulvériser	QS temps de pulvérisation	Fin	NA
	Coefficient de correction perte de charge	QS débit de pulvérisation	Début	Respecté / Non respecté
	Débit de pulvérisation	1000 g/min ± 200 g/min	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Pression air d'atomisation	2 bar ± 0,5 bar	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Pression air d'écrasement	2 bar ± 0,5 bar	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Modes de comportement en fin de pelliculage	Arrêt de la fonction	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de mise en pause automatique de la fonction selon température	Avec mise en pause sur température d'air sortant et reprise automatique	Début	Respecté / Non respecté
	Prise de masse	~ 3 mg	Valeur relevée toutes les 30 min	Masse moyenne sur 100 cps
	Inspection visuelle de l'aspect des comprimés en fin de pulvérisation	NQA conforme sur 1250 comprimés en fin de pulvérisation	Fin	Nombre de défaut par type de défaut selon grille NQA

Les lots seront séchés sans déshydratation pendant 15 minutes à une température d'air sortant de 50°C.

Tableau XVII - Matrice de tests pour le séchage (pelliculage) (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Séchage				
Flux d'air	Débit d'air entrant	4000 m ³ /h ± 500 m ³ /h	Compte rendu automate	Maintien du débit constant (Mini – Max)
	Dépression	-1 mbar ± 0,5 mbar	Compte rendu automate	Maintien de la dépression constante (Mini – Max)
	Orientation de l'air	Direct standard	Début	Respecté / Non respecté
Séchage sans déshydratation	Température air entrant	QS température de l'air sortant	Valeur relevée en début, milieu (7min30) et fin (15min) de séchage	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
	Température air sortant	50°C ± 5°C	Compte rendu automate	Maintien de la température constante (Mini – Max)
	Régulation température air sur température d'air entrant	Désactivé	NA	NA
	Régulation température air sur température d'air sortant	Activé	Début	Respecté / Non respecté
Rotation turbine	Vitesse de rotation	4 tr/min	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de rotation	Continu	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en marche pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Temps en pause pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Vitesse ouverture / fermeture des clapets	2 s	Début	Respecté / Non respecté
	Inspection visuelle de l'aspect des comprimés en fin de séchage	NQA conforme sur 1250 comprimés en fin de séchage	Fin	Nombre de défaut par type de défaut selon grille NQA

Les lots seront refroidis pendant 15 minutes à une température d'air sortant $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Tableau XVIII – Matrice de tests pour le refroidissement (pelliculage) (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Refroidissement				
Flux d'air	Débit d'air entrant	4000 m ³ /h ± 500 m ³ /h	Compte rendu automate	Maintien du débit constant (Mini – Max)
	Dépression	-1 mbar ± 0,5 mbar	Compte rendu automate	Maintien de la dépression constante (Mini – Max)
	Orientation de l'air	Direct standard	Début	Respecté / Non respecté
Refroidissement	Température air entrant	QS température de l'air sortant	Valeur relevée en début, milieu (7min30) et fin (15min) de séchage	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
	Température air sortant	$\leq 30^{\circ}\text{C}$	Compte rendu automate	Maintien de la température constante (Mini – Max)
	Régulation température air sur température d'air entrant	Désactivé	NA	NA
	Régulation température air sur température d'air sortant	Activé	Début	Respecté / Non respecté
	Modes d'arrêt de la fonction	Temps à température	Début	Respecté / Non respecté
	Avec/sans arrêt automatique de la fonction	Avec	Début	Respecté / Non respecté
Rotation turbine	Vitesse de rotation	4 tr/min	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de rotation	Continu	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en marche pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Temps en pause pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Vitesse ouverture / fermeture des clapets	2 s	Début	Respecté / Non respecté
	Inspection visuelle de l'aspect des comprimés en fin de refroidissement	NQA conforme sur 1250 comprimés en fin de refroidissement	Fin	Nombre de défaut par type de défaut selon grille NQA

2.6.4. Conception du test de QP pour une turbine configurée en mode dragéification

Ayant pour dessein d'être le plus représentatif possible des procédés qui seront mis en œuvre sur cet équipement, il a été proposé de concevoir la QP de la turbine en mode dragéification de la manière qui suit :

Il sera enrobé, à deux reprises successives, les deux lots de 300 kg de comprimés de placebo jusqu'à atteindre une prise de masse suffisante s'élevant à environ 10 mg. Les deux lots subiront deux enrobages successifs au sucre, dont l'un sera blanc et l'autre coloré.

Sachant que la dragéification est une vieille technique, qui se fait habituellement en turbine boule ou « conventionnelle », le fait de l'exécuter en turbine perforée la rend plus compliquée à maîtriser. De plus, pour former une dragée, plusieurs couches de sucre sont nécessaires, ce qui explique et justifie l'application de deux enrobages successifs sur les comprimés pelliculés. Egalement, il sera intéressant de constater la reproductibilité de la qualité de l'enrobage permise par la turbine en comparant l'aspect des comprimés sur les deux lots.

En se basant sur l'analyse de complexité réalisée, les conditions de réussite du test QP de la turbine en mode dragéification ont pu être définies et sont retranscrites dans les tableaux suivants (pour rappel : complexité **faible = vert**, **modérée = orange** et **élevée = rouge**).

Tableau XIX - Matrice de tests pour l'enrobage blanc au sucre (dragéification) partie 1
(voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Enrobage blanc				
Flux d'air	Débit d'air entrant	4000 m ³ /h ± 500 m ³ /h	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Dépression	-1 mbar ± 0,5 mbar	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Orientation de l'air	Bypass pendant montage, puis Direct standard pendant lissage	Début	Respecté / Non respecté
Séchage avec déshydratation	Température air entrant	70°C ± 5°C	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Température air sortant	QS température de l'air entrant	Valeur relevée toutes les 30 min	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
	Régulation température air sur température d'air entrant	Activé	Début	Respecté / Non respecté
	Régulation température air sur température d'air sortant	Désactivé	NA	NA
	Régulation hygrométrie air sur température de froid	Désactivé	NA	NA
	Régulation hygrométrie air sur hygrométrie	Activé	Début	Respecté / Non respecté
	Température en sortie de batterie froide	Désactivé	NA	NA
	Hygrométrie en sortie de batterie froide	5 g/kg ± 1 g/kg	Valeur relevée toutes les 30 min	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
Rotation turbine	Vitesse de rotation	10 tr/min	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de rotation	Continu	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en marche pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Temps en pause pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Vitesse ouverture / fermeture des clapets	2 s	Début	Respecté / Non respecté

Tableau XX - Matrice de tests pour l'enrobage blanc au sucre (dragéification) partie 2 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Enrobage blanc				
Bras de pulvérisation	Position du bras	~ 90° du lit de comprimés	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en position haute	Désactivé	NA	NA
	Temps en position basse	Désactivé	NA	NA
Pulvérisation (dragéification)	Choix de solution	1	Début	Respecté / Non respecté
	Temps de pulvérisation	QS prise de masse	Fin	NA
	Temps de gavage	1 min	Fin	NA
	Débit de pulvérisation	7500 g/min ± 2500 g/min	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Vitesse pompe dragée	QS débit de pulvérisation	Début	Maintien du débit constant (Mini – Maxi)
	Temps de purge	QS débit de pulvérisation	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de purge	Purge circuit pompe et amortisseur	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
Traces permanentes	Temps de mise en chauffe	QS température solution	Fin	NA
	Température de la trace pompe	70°C (65 – 75°C)	Début	Respecté / Non respecté
	Température de la trace flexible	70°C (65 – 75°C)	Début	Respecté / Non respecté
	Température solution	70°C (65 à 75°C)	Fin	NA
	Prise de masse	10 mg ± 3 mg	Valeur relevée toutes les 2 cycles	Masse moyenne sur : 20 comprimés en cours d'enrobage 100 comprimés en fin d'enrobage
	Aspect des comprimés	Comprimés enrobés, blancs, ronds, biconvexes	Fin	Conforme / Non conforme sur 100 comprimés
	Inspection visuelle de l'aspect des comprimés en fin d'enrobage	NQA conforme sur 1250 comprimés en fin de pulvérisation	Fin	Nombre de défaut par type de défaut selon grille NQA

Tableau XXI - Matrice de tests pour l'enrobage coloré au sucre (dragéification) partie 1
(voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Enrobage coloré				
Flux d'air	Débit d'air entrant	4500 m ³ /h ± 500 m ³ /h	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Dépression	-1 mbar ± 0,5 mbar	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Orientation de l'air	Bypass pendant montage, puis Direct standard pendant lissage	Début	Respecté / Non respecté
Séchage avec déshydratation	Température air entrant	70°C ± 5°C	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Température air sortant	QS température de l'air entrant	Valeur relevée toutes les 30 min	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
	Régulation température air sur température d'air entrant	Activé	Début	Respecté / Non respecté
	Régulation température air sur température d'air sortant	Désactivé	NA	NA
	Régulation hygrométrie air sur température de froid	Désactivé	NA	NA
	Régulation hygrométrie air sur hygrométrie	Activé	Début	Respecté / Non respecté
	Température en sortie de batterie froide	Désactivé	NA	NA
	Hygrométrie en sortie de batterie froide	5 g/kg ± 1 g/kg	Valeur relevée toutes les 30 min	Valeur unique satisfaisant / non satisfaisant
Rotation turbine	Vitesse de rotation	10 tr/min	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de rotation	Continu	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en marche pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Temps en pause pour mode discontinu	Désactivé	NA	NA
	Vitesse ouverture / fermeture des clapets	2 s	Début	Respecté / Non respecté

Tableau XXII - Matrice de tests pour l'enrobage blanc au sucre (dragéification) partie 2
(voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Enrobage coloré				
Bras de pulvérisation	Position du bras	~ 90° du lit de comprimés	Début	Respecté / Non respecté
	Temps en position haute	Désactivé	NA	NA
	Temps en position basse	Désactivé	NA	NA
Pulvérisation (dragéification)	Choix de solution	1	Début	Respecté / Non respecté
	Temps de pulvérisation	QS prise de masse	Fin	NA
	Temps de gavage	1 min	Fin	NA
	Débit de pulvérisation	7500 g/min ± 2500 g/min	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
	Vitesse pompe dragée	QS débit de pulvérisation	Début	Maintien du débit constant (Mini – Maxi)
	Temps de purge	QS débit de pulvérisation	Début	Respecté / Non respecté
	Modes de purge	Purge circuit pompe et amortisseur	Valeur relevée toutes les 5 min	Mini – Maxi Capabilité intra-lot
Traces permanentes	Temps de mise en chauffe	QS température solution	Fin	NA
	Température de la trace pompe	70°C (65 – 75°C)	Début	Respecté / Non respecté
	Température de la trace flexible	70°C (65 – 75°C)	Début	Respecté / Non respecté
	Température solution	70°C (65 à 75°C)	Fin	NA
	Prise de masse	10 mg ± 3 mg	Valeur relevée toutes les 2 cycles	Masse moyenne sur : 20 comprimés en cours d'enrobage 100 comprimés en fin d'enrobage
	Aspect des comprimés	Comprimés enrobés, roses, ronds, biconvexes	Fin	Conforme / Non conforme sur 100 comprimés
	Inspection visuelle de l'aspect des comprimés en fin d'enrobage	NQA conforme sur 1250 comprimés en fin de pulvérisation	Fin	Nombre de défaut par type de défaut selon grille NQA

2.6.5. Conclusion sur la réalisation de la QP d'une turbine polyvalente Driam (pelliculage / dragéification)

Pour rappel, l'objectif de cette thèse est l'établissement et l'implémentation d'un outil destiné à déterminer ce sur quoi va porter la QP de n'importe quel équipement industriel. Bien que ce travail reste exclusivement axé sur la méthodologie, l'aspect expérimental n'est pas à négliger et va être rapidement survolé dans cette partie.

Quelques excursions paramétriques ont été constatées durant toute la QP de la turbine. Cependant, elles ont toutes été justifiées et expliquées, car liées au caractère du paramètre : paramètre réglé. Celles-ci n'ont pas remis en cause les performances de l'équipement.

Concernant les IPC (In Process Control) réalisés en fin de chaque étape, ils ont tous été conformes dans la plage de paramètres de production pour le pelliculage, ce qui confirme la bonne maîtrise de l'équipement et du procédé. En revanche, en ce qui concerne les enrobages blanc et coloré, l'aspect des comprimés et l'inspection visuelle de ceux-ci en fin d'enrobage se sont avérés non conformes dans la plage de paramètres de production établie, ce qui témoignait de la non maîtrise du procédé pour le moment. Mais cela n'a pas remis en cause les performances de l'équipement et était donc sans impact sur la QP.

Suite à la QP de la turbine réalisée, il a été possible de dresser le bilan suivant : le pelliculage suivi des deux enrobages successifs (dragéification des deux lots) ont permis de conclure que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner efficacement et de manière reproductible en conditions de production. Les performances de l'équipement sont donc en adéquation avec ce qui était mentionné dans le cahier des charges utilisateur, ce qui a validé la QP, et par la même occasion a permis de libérer la turbine pour la production routinière. L'équipement a ainsi été considéré qualifié. En termes d'axes d'amélioration et d'actions postérieures, les paramètres process devront être optimisés dans le futur pour maîtriser davantage le procédé d'enrobage avant de passer en routine. Cette optimisation devait se faire sur des prochains lots d'essai avec des comprimés d'actif, afin d'obtenir une conformité NQA lors de l'ensemble des couches d'enrobage.

Enfin, la QP d'un tel équipement est extrêmement chronophage et mobilise énormément de ressources, notamment pour la préparation de la suspension de pelliculage, des sirops d'enrobage, ainsi que pour l'exécution des deux enrobages (un enrobage par jour environ). C'est pour cela que cette dernière étape du processus de qualification d'un équipement est tant redoutée par les départements Planification et Production de sites industriels.

CHAPITRE 4 : APPLICATION PRATIQUE DE LA DEMARCHE ETABLIE SUR UNE MACHINE D'IMPRESSION DE COMPRIMES

1. INTRODUCTION

L'approche de QP conçue a été appliquée également sur une machine d'impression de comprimés Hartnett modèle b de l'atelier de production du site de Sanofi Compiègne.

En effet, toujours dans le cadre de l'industrialisation du même médicament, la dernière étape du procédé de fabrication consiste à effectuer une impression de comprimés. Pour cela, le châssis d'une ancienne Hartnett modèle b a été complètement revampé, et quelques modifications ont été apportées afin de réaliser de l'impression en bonne et due forme. Afin de se conformer à la réglementation en vigueur, il est nécessaire de qualifier cet équipement, et donc de réaliser une QP. Tout comme pour la turbine polyvalente, la rédaction de la documentation et le suivi de cette étape m'ont été confiés.

Dans les pages qui vont suivre, seront vus dans un premier temps, des rappels sur le procédé d'impression, puis l'analyse fonctionnelle de la machine d'impression d'intérêt revampée, pour enfin finir sur la conception des tests de QP.

2. GENERALITES SUR L'IMPRESSION

2.1. Introduction

L'impression consiste à réaliser un marquage d'une ou de plusieurs faces d'un support solide (comprimé ou gélule) de façon lisible et centrée.

La surface et le revêtement du support (sucre, gélatine, film de pelliculage fonctionnel ou non) vont dicter l'impression (*Figure 35*).

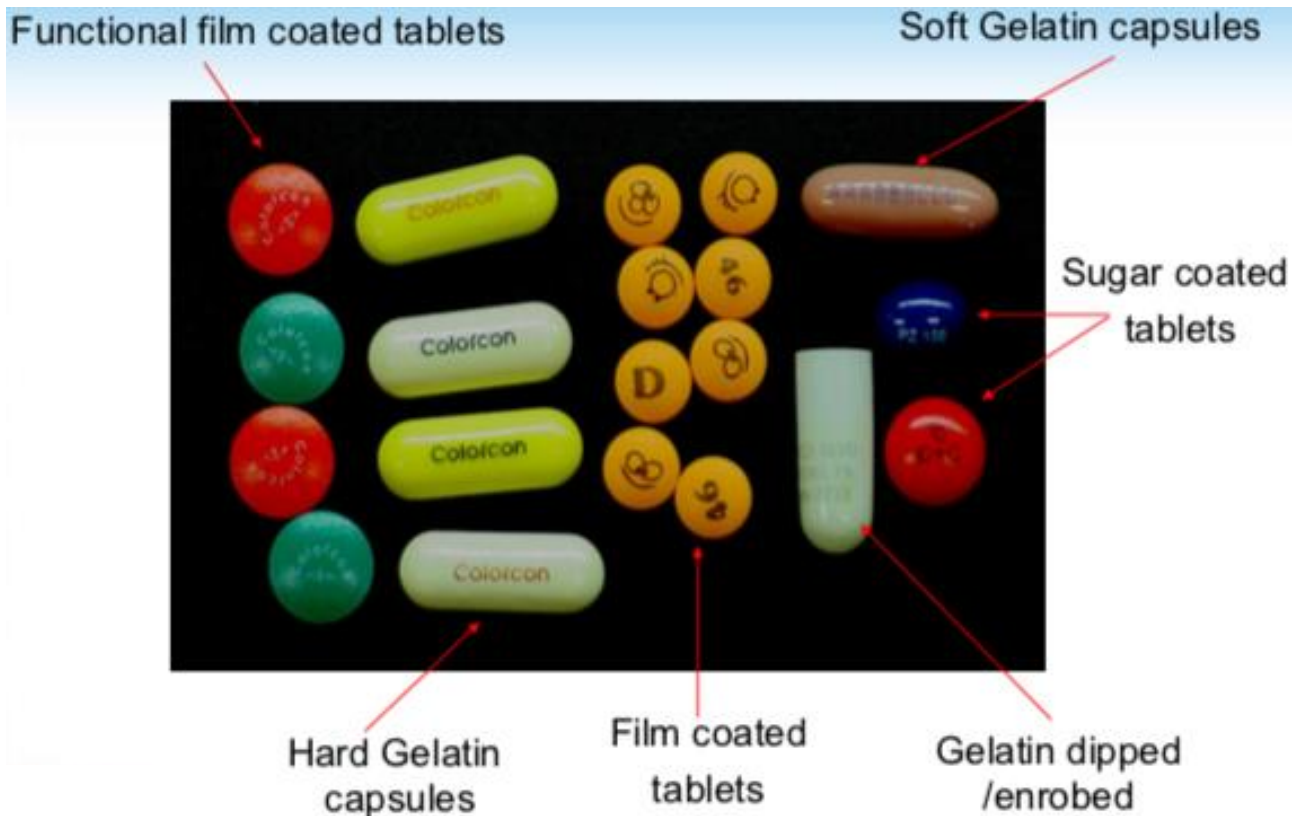


Figure 35 – Photos d'identification des produits en fonction du revêtement (21)

On distingue communément deux principales techniques d'impression :

- L'impression **à l'encre** :
 - **Offset** : c'est le procédé d'intérêt qui sera détaillé par la suite. Il s'agit d'un procédé d'impression issu de l'imprimerie par lequel l'image encrée du support imprimant (un rouleau de métal gravé) est reportée d'abord sur un cylindre en caoutchouc, à partir duquel l'encre est ensuite transférée sur le comprimé ou la gélule.
 - **Jet d'encre**
- L'impression **laser**

2.2. Objectifs et rôles de l'impression

Cette opération peut avoir différents objectifs (21) qui sont :

- **Garantir l'aspect esthétique** du produit pour une visée marketing
- **Garantir l'identification** ou **le dosage** du produit (requis réglementaire aux USA)
- **Garantir la bonne observance** du patient

Concernant ce dernier point, la FDA et l'EMA ont publié des directives sur la façon de concevoir des produits médicamenteux pour augmenter la conformité et réduire les erreurs de médication :

- Utilisez différentes couleurs et formes pour différentes doses et pour la co-médication
- Marque unique pour chaque médicament afin d'aider la population âgée qui prend plusieurs traitements chaque jour
- Forme et enrobage appropriés des comprimés pour favoriser la déglutition
- **Impression claire et lisible sur la dose individuelle**

2.3. Les encres d'impression

Les encres utilisées pour l'impression dans le domaine pharmaceutique sont toutes de grade alimentaire.

De plus, elles sont composées de divers ingrédients comme suit :

- Un polymère qui va jouer un rôle de film protecteur.
- Des pigments qui permettent d'ajouter de la couleur.
- Des solvants qui permettent de contrôler le taux de séchage et la viscosité de l'encre.
- Des additifs qui vont jouer le rôle de mouillants, modificateurs de pH, anti-mousses et de renforceurs d'adhérence .

2.4. Le procédé d'impression offset

2.4.1. Principe du procédé

Le principe de ce procédé peut être résumé grâce au schéma suivant (*Figure 36*) :

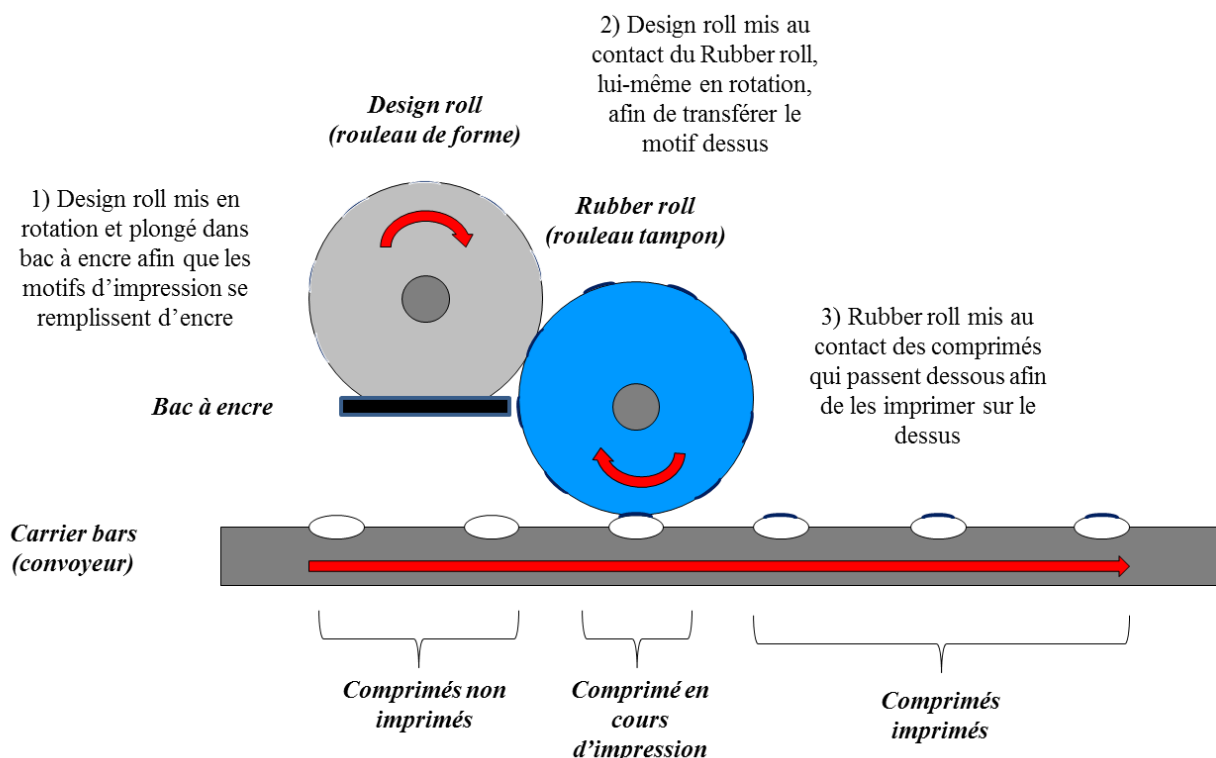


Figure 36 – Schématisation du principe du procédé d'impression offset

Le principe de l'impression offset consiste, grâce à deux rouleaux, à transférer/reporter un motif ou une inscription issu du rouleau de forme métallique ou « design roll » sur des comprimés. Une fois l'impression réalisée, les comprimés vont passer sous des caméras qui vont détecter des défauts d'impression, afin d'éjecter par la suite ceux dont l'aspect est non conforme. Les comprimés dont l'impression est conforme vont être transférés pneumatiquement dans le châssis de production. Cette étape va également avoir pour but de sécher l'encre, afin d'éviter que plusieurs comprimés se collent entre eux.

2.4.2. Le matériel / les équipements

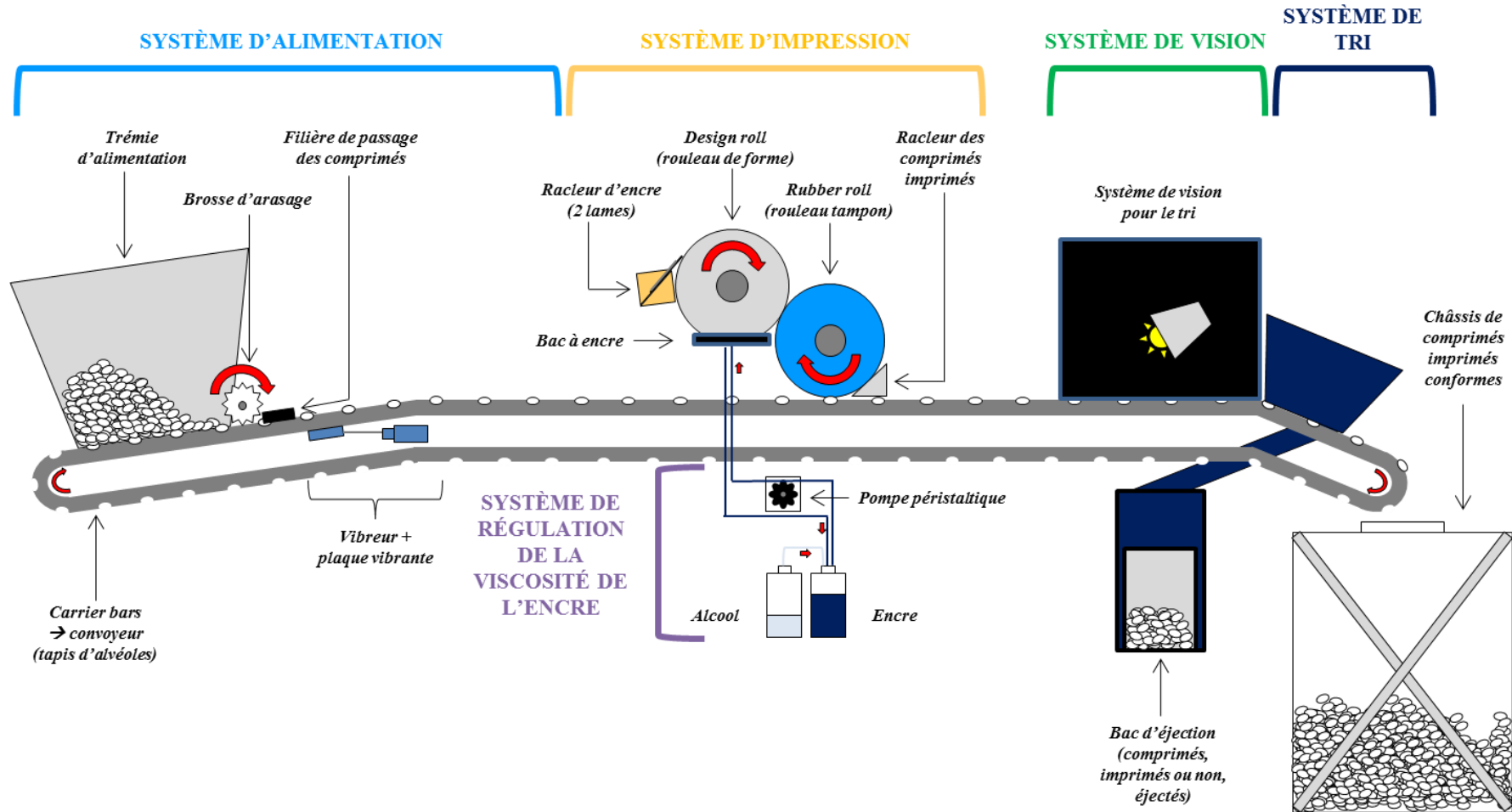


Figure 37 - Schéma des systèmes d'une machine d'impression intervenant dans le procédé d'impression de comprimés

Comme il est possible de le constater sur la figure ci-avant (*Figure 37*), les cinq principales composantes d'un dispositif d'impression permettant le bon déroulement de ce procédé sont donc :

- Le **système d'alimentation**
- Le **système d'impression**
- Le **système de régulation de la viscosité de l'encre**
- Le **système de tri**
- Le **système de transfert / séchage**

Ce procédé est mis en œuvre sur des machines d'impression de ce type (*Figure 38*) :



Figure 38 – Photographies d'exemple de machines d'impression offset

Remarque : ne sont pas représentés sur la photo de la machine d'impression de comprimés (photo de gauche) le système d'alimentation définitif, le système de régulation de la viscosité de l'encre, le système de tri, ainsi que le système de transfert / séchage.

La différence essentielle entre ces deux types de machines d'impression réside dans le type de formes galéniques qu'elles impriment : des comprimés pour la Hartnett modèle b (à gauche) et des gélules pour la Hartnett HC-MT (à droite).

L'ensemble de ces machines sont pilotées grâce à différents logiciels de supervision qui permettent la réalisation de recettes.

2.4.3. Caractéristiques et utilisation des encres d'impression

L'opacode est une encre très répandue dans le domaine pharmaceutique. C'est une suspension pigmentaire qui doit être agitée uniformément avant utilisation.

En cours de procédé, l'encre du réservoir peut être agitée manuellement à l'aide d'une spatule, ou d'une pompe de recirculation si un viscosimètre en ligne est installé.

L'encre doit être versée, dans le réservoir prévu à cet effet, au niveau correct. Si un viscosimètre est utilisé, le réservoir et le circuit de recirculation doivent être complètement gavés pour que l'impression puisse commencer.

Pour pallier à certains problèmes en début ou en cours de procédé, il est possible de jouer sur la qualité de l'encre grâce à des diluants.

Les principaux ajustements qu'il est possible de réaliser au niveau de l'encre concernant :

- La **viscosité** : elle va permettre de contrôler la vitesse de remplissage de la gravure.
- Le **temps de séchage** : l'encre doit, d'une part, rester liquide du remplissage de gravure sur le rouleau offset (rouleau métallique) jusqu'au support d'impression. Et, d'autre part, elle doit sécher avant d'atteindre le châssis.
- Le **niveau solide** : il permet de contrôler l'intensité de l'impression (l'ajout d'un solvant, dans le but d'ajuster le temps de séchage, réduira l'intensité d'impression et, par la même occasion, la viscosité de l'encre).

Ces ajustements sont rendus possibles grâce à deux catégories de solvant :

- **Solvants lents** (c'est-à-dire que leur temps d'évaporation est plus lent que celui de l'éthanol) : eau, propylène glycol, n-Butanol, isopropanol
- **Solvants rapides** (c'est-à-dire que leur temps d'évaporation est plus rapide ou égal à celui de l'éthanol) : acétate d'éthyle, méthanol, éthanol (souvent plus rapide qu'une combinaison de solvants)

Remarque : pour les réglages, il est fortement recommandé de choisir un solvant déjà présent dans la formule pour diluer l'encre.

2.4.4. Les différentes étapes de l'impression offset

Les paramètres des étapes du procédé d'impression sont décrites dans des recettes enregistrées sur les automates (supervision) des machines d'impression ou retracées dans des techniques de fabrication. Chaque recette est spécifique à un produit et à un dosage, tout comme la technique.

Les étapes de ce procédé sont les suivantes :

2.4.4.1 Préparation du système de régulation de la viscosité

Tout d'abord, cette étape est toujours réalisée en amont du procédé d'impression. L'encre va être agitée afin de remettre en suspension les sédiments et de bien homogénéiser celle-ci avant de remplir le flacon dédié. Le flacon dédié à l'alcool va également être rempli. Les branchements des tuyaux sur la pompe et sur le bac à encre vont ensuite être établis. Cette étape permet de contrôler le bon fonctionnement du système de régulation de la viscosité grâce au remplissage du bac à encre, de vérifier la recirculation en continu de l'encre dans celui-ci et l'injection d'une quantité adéquate d'alcool dans le flacon d'encre pour obtenir la viscosité souhaitée.

2.4.4.2 Vérification de la machine d'impression

Vérifier la machine d'impression consiste à s'assurer que celle-ci est vide, propre et sèche. Cette étape permet également de vérifier le fonctionnement du convoyeur, des rouleaux, de la brosse d'arasage, du vibreur, etc... On place la machine d'impression en condition de production, c'est-à-dire que le Design roll va être mis en rotation et plongé dans le bac à encre afin que les motifs d'impression se gorgent d'encre. Le racleur d'encre va être abaissé sur le Design roll pour récupérer le surplus d'encre dans le bac, et ainsi éviter les dégoulinures. De même, le Rubber roll va être mis en rotation et abaissé pour :

- être au contact du Design roll afin que le motif d'impression soit transféré dessus ;
- régler la hauteur optimale d'impression sans que les comprimés ne soient cassés.

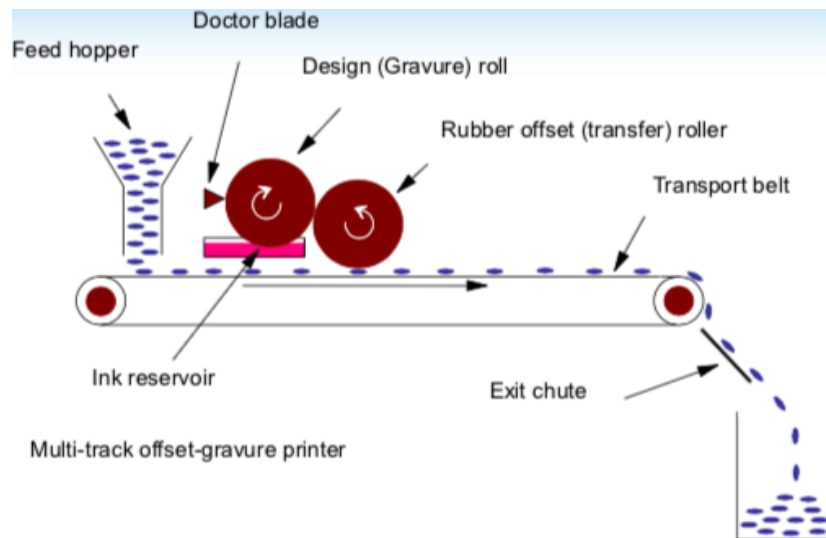


Figure 39 – Schéma de l'impression offset (21)

2.4.4.3 Alimentation en comprimés

Un tri des comprimés selon leurs épaisseurs va se faire en amont de la trémie d'alimentation, à l'aide d'un tamis vibrant dont les mailles sont calibrées afin de ne laisser passer que les comprimés présentant la bonne épaisseur et de retenir ceux dont l'épaisseur est trop importante (liée à un défaut d'enrobage par exemple).

Une fois chargés dans la trémie, les comprimés vont se retrouver les uns sur les autres, dans les alvéoles ou non. Pour cela, la brosse d'arasage en complément de la filière de passage (Figure 40) présente en sortie de trémie va permettre de renvoyer dans la trémie le surplus de comprimés pour ainsi obtenir un comprimé par alvéole.

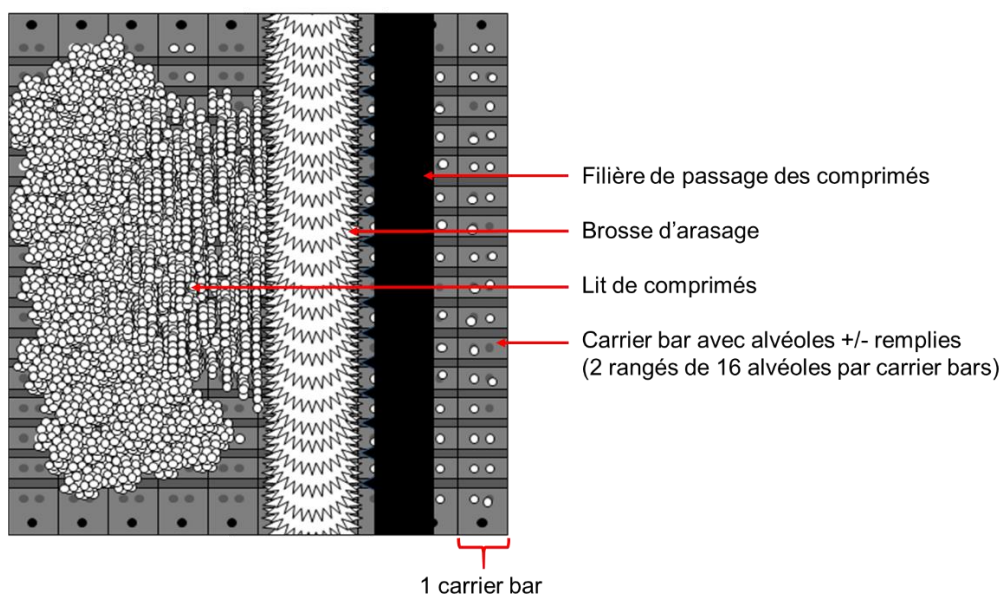


Figure 40 – Schéma d'une trémie remplie de comprimés vue de dessus

2.4.4.4 Positionnement des comprimés dans les alvéoles

Un vibreur relié à une plaque vibrante, positionnée sur une zone précise entre la sortie de trémie et la zone d'impression, engendrera une vibration des carrier bars se déplaçant dessus, ce qui permettra un positionnement optimal des comprimés, c'est-à-dire une position bien à plat au sein des alvéoles (*Figure 41*) témoignant une bonne congruence comprimé/alvéole.

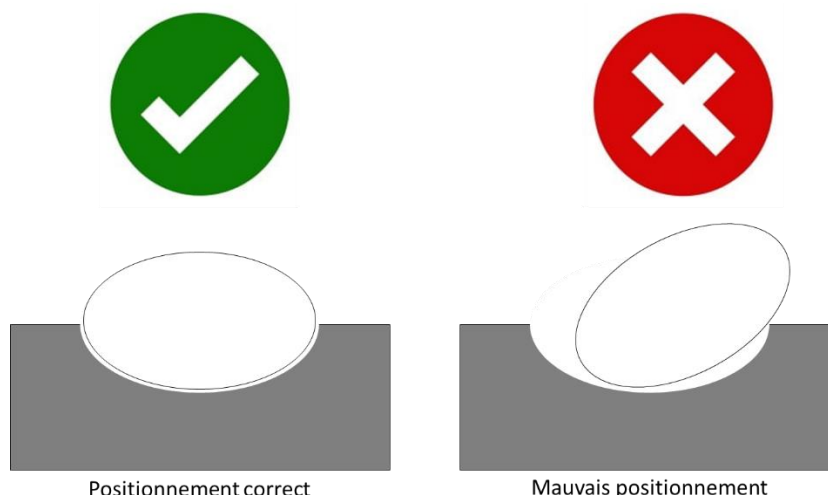


Figure 41 – Schéma comparatif d'un bon positionnement versus un mauvais positionnement d'un comprimé au sein d'une alvéole d'un convoyeur

2.4.4.5 Impression des comprimés (Cf. **Error! Reference source not found.**)

C'est l'étape principale du procédé. Elle est principalement influencée par 2 paramètres, à savoir la cadence et la régulation de la viscosité de l'encre.

L'avancement des convoyeurs (« carrier bars ») doit être synchronisé avec le rouleau encreur pour s'assurer que l'impression est correctement centrée. L'impression offset est assurée par deux rouleaux qui tournent de manière synchrone dans des directions opposées.

Le premier rouleau est en acier et est appelé rouleau de conception ou de gravure (« Design roll »). Le motif ou marquage d'impression est gravé dessus. Il tourne en continu dans un bac d'encre, permettant à celle-ci de remplir la gravure. L'excès d'encre sur ce rouleau est éliminé par un grattoir, également appelé lame de raclage, qui ramène l'excès vers le bac. Le deuxième rouleau est en caoutchouc, et est appelé le rouleau de transfert (« Rubber roll »).

Lorsque les deux cylindres rotatifs se touchent, l'image ou le motif d'encre est transféré du Design roll sur le Rubber roll. Ce dernier tourne pour rentrer en contact avec la forme posologique à imprimer, et l'encre est transférée à sa surface. Les deux rouleaux tournent ainsi en continu, répétant le cycle sur des comprimés transportés par les carrier bars jusqu'aux prochaines étapes du procédé.

Le bac d'encre est équipé d'un système de recirculation qui maintient l'encre en mouvement ce qui va minimiser la sédimentation de celle-ci. Un viscosimètre en ligne peut également être installé, ce qui maintient automatiquement la viscosité de l'encre grâce à l'addition de solvant.

Remarque : le Rubber roll doit obligatoirement être nettoyé toutes les 30 minutes afin d'enlever l'encre qui a séché dessus et de garantir ainsi une impression de qualité.

2.4.4.6 Tri des comprimés

Une fois imprimés, les comprimés vont passer dans un système de vision équipé de 2 caméras qui vont détecter les éventuels défauts d'impression, dans le but d'éjecter les comprimés non conformes de la bonne production. Cette éjection de comprimés défectueux se fera à l'aide d'un système de pistons qui vont écarter les rebuts dans un bac d'éjection.

2.4.4.7 Déchargement des comprimés

Les comprimés imprimés conformes (qui ne seront pas éjectés à la suite du contrôle visuel), vont être transférés à l'aide d'un transporteur pneumatique PIAB qui va, grâce à une pompe à vide aspirer les bons comprimés pour les déverser dans un châssis de bonne production. Ce système PIAB est également présent dans l'optique de minimiser les pertes de comprimés en sortie de machine, et a pour rôle de sécher l'encre sur les comprimés fraîchement imprimés.

2.5. Exécution de la démarche établie en vue de configurer la QP d'une machine d'impression de comprimés

2.5.1. Analyse fonctionnelle de la machine d'impression de comprimés

Cette partie constitue l'étape pré-requise dans le cadre de la QP. Il s'agit là de l'analyse fonctionnelle qui a pour but de décrire les fonctions nécessaires à la conduite de l'équipement en question. La méthode a été exécutée sur une Hartnett modèle b, qui est une machine d'impression de comprimés. L'analyse fonctionnelle de cet équipement permet d'identifier 5 sous-ensembles, à savoir :

- L'alimentation
- L'impression
- La régulation de la viscosité de l'encre
- Le contrôle des comprimés
- Le déchargement

Une fois l'architecture du système dressée, il est possible ensuite de repertorier l'ensemble des fonctions de la turbine (*Tableau XXIII*) :

Tableau XXIII – Liste de l'ensemble des fonctions de la machine d'impression dans le cadre de son analyse fonctionnelle ²⁴ (voir l'Annexe 4)

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE
Alimentation	Régulation marche / arrêt	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine si niveau bas de comprimés dans la trémie - Arrêt du convoyeur de comprimés si trémie pleine - Redémarrage automatique si niveau suffisant de comprimés dans la trémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitesse du convoyeur - Puissance de vibration - Niveau de comprimés dans la trémie
	Remplissage des alvéoles	<ul style="list-style-type: none"> - Assurer un remplissage à 100% des alvéoles - Eviter les chevauchement de comprimés au sein d'une même alvéole - Ramener l'excédent de comprimés dans la trémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitesse de la brosse d'arasage - Hauteur de la brosse d'arasage - Taux de remplissage des alvéoles
	Vibration	<ul style="list-style-type: none"> - Assurer la bonne position des comprimés au sein des alvéoles 	<ul style="list-style-type: none"> - Puissance du vibreur

²⁴ Liste de l'ensemble des fonctions retranscrite à partir du **MANUEL DE FORMATION – PRINCIPES ET ANALYSE NODES**.

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE
Impression	Impression	- Marquage centré et lisible de comprimés	- Position des carrier bars par rapport au Rubber roll - Vitesse du tapis d'alvéoles (cadence d'impression) - Vitesse de rotation du Design roll - Vitesse de rotation du Rubber roll - Hauteur du rouleau tampon - Durée de fonctionnement sans nettoyage du rouleau tampon
Régulation viscosité de l'encre		- Réguler la viscosité de l'encre - Ajouter de l'éthanol - Réguler l'homogénéité de l'encre - Remplir le bac d'encre - Vidanger le bac d'encre	- % de viscosité de l'encre - Vitesse de la pompe - Sens de rotation horaire ou anti-horaire de la pompe
Contrôle des comprimés	Vision	- Détecter les non conformités	- Activation / désactivation des caméras - Angle de vue
	Tri	- Ejecter les comprimés non conformes	- Vitesse ouverture piston - Pression d'éjection
Déchargement	Séchage	- Sécher les comprimés fraîchement marqués	- Puissance de la pompe à vide - Vitesse d'aspiration
	Transfert	- Transférer les comprimés conformes dans le châssis de bonne production	- Temporisation avant déchargement des comprimés dans châssis

2.5.2. Analyse de complexité de la machine d'impression

Après avoir listé l'ensemble des fonctions de la machine d'impression, le déploiement de l'analyse de complexité est rendu possible, d'où l'établissement du tableau suivant.

Tableau XXIV – Analyse de complexité de la machine d'impression (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE	A	B	C = AxB	D	Total = CxD
Alimentation	Vitesse du convoyeur	3	1	3	4	12
	Puissance de vibration	1	1	1	4	4
	Niveau de comprimés dans la trémie	3	1	3	4	12
	Taux de remplissage des alvéoles	1	1	1	4	4
	Vitesse de la brosse d'arasage	1	1	1	4	4
	Hauteur de la brosse d'arasage	1	1	1	4	4
Impression	Position des carrier bars	1	1	1	4	4
	Vitesse du tapis d'alvéoles (= cadence d'impression)	5	1	5	4	20
	Vitesse de rotation du Design roll	5	1	5	4	20
	Vitesse de rotation du Rubber roll	5	1	5	4	20
	Hauteur du rouleau tampon	1	1	1	4	4
	Durée de fonctionnement sans nettoyage du rouleau tampon	3	1	3	4	12
Régulation viscosité de l'encre	Viscosité de l'encre	8	1	8	4	32
	Vitesse de la pompe	5	1	5	4	20
	Sens de rotation horaire ou anti-horaire de la pompe	1	1	1	4	4
Contrôle des comprimés	Activation / désactivation des caméras	1	1	1	4	4
	Angle de vue	1	1	1	4	4
	Vitesse ouverture piston	1	1	1	4	4
	Pression d'éjection	1	1	1	4	4
Déchargement	Puissance de la pompe à vide	1	1	1	2	2
	Temporisation avant déchargement des comprimés dans châssis	1	1	1	2	2

Le résultat de l'analyse de complexité de la machine (*Tableau XXIV*) ressort deux fonctions complexes (fonctions qui présentent chacune un ou plusieurs paramètres de complexité élevée) qui sont les suivantes :

- Impression
- Régulation de la viscosité de l'encre

On est donc confronté ici à un équipement de complexité élevée qui nécessite la réalisation d'une QP.

2.5.3. Conception du test de QP pour une machine d'impression

Les essais de QP seront réalisés avec l'imprimante mise en ligne, c'est-à-dire avec le convoyeur d'alimentation ainsi que le PIAB de déchargement, tout comme le fonctionnement normal prévu en routine.

Dans l'optique d'appliquer le principe du « juste nécessaire » dans le cadre de la qualification, il sera exécuté l'impression de deux lots de comprimés de placebo. Ces comprimés de placebo utilisés, seront représentatifs de ceux qui seront utilisés en routine. Seul le noyau diffère, et est sans impact sur la QP, ainsi que sur le fonctionnement de l'imprimante en routine.

Le but des essais est de vérifier en charge (comprimés de placebo), la performance de l'équipement en termes d'impression et de régulation de la viscosité de l'encre, s'assurant ainsi que les fonctions identifiées comme étant complexes sont sous contrôle.

A partir du recul acquis en matière de procédés et de machines d'impression, et dans le but d'être le plus représentatif possible du procédé qui sera mis en œuvre sur cet équipement, il a été proposé de configurer la QP de la machine d'impression de la façon suivante :

Il sera imprimé deux lots de comprimés de placebo pendant une heure en continu en intégrant les arrêts standards de l'imprimante (nettoyage du rouleau tampon toutes les 30 minutes afin d'assurer une impression de qualité). Les deux lots permettront de voir la reproductibilité de l'impression en termes d'aspect. L'impression ne sera pas réalisée en environnement déshydraté.

En se basant sur l'analyse de complexité réalisée, les conditions de réussite du test QP de la machine d'impression ont pu être définies et sont retranscrites dans les tableaux suivants (pour rappel : complexité faible = vert, modérée = orange et élevée = rouge).

Tableau XXV - Matrice de tests pour l'impression partie 1 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Impression				
Alimentation	Vitesse du convoyeur	Moyenne	Début	Respecté / Non respecté
	Puissance de vibration	20%	Début	Respecté / Non respecté
	Niveau de comprimés dans la trémie	QS pour éviter l'arrêt de la machine	Début	Respecté / Non respecté
	Taux de remplissage des alvéoles	≈ 100%	Début, milieu, fin	Respecté / Non respecté
	Vitesse de la brosse d'arasage	30 tr/min	Début	Respecté / Non respecté
	Hauteur de la brosse d'arasage	2 mm	Début	Respecté / Non respecté
Impression	Position des carrier bars	QS en face au motif du Rubber roll	Début	Respecté / Non respecté
	Vitesse du tapis d'alvéoles (= cadence d'impression)	250 000 cps/h	Début	Maintien du débit constant
	Vitesse de rotation du Design roll	QS cadence d'impression	Début	Maintien de la vitesse de rotation
	Vitesse de rotation du Rubber roll	QS cadence d'impression	Début	Maintien de la vitesse de rotation
	Hauteur du rouleau tampon	QS épaisseur comprimé (absence de comprimés cassés)	Début	Respecté / Non respecté
	Durée de fonctionnement sans nettoyage du rouleau tampon	1h	Fin de cycle	Respecté / Non respecté
Régulation viscosité de l'encre	Viscosité de l'encre	3 cP	Prélèvement d'encre début, milieu, fin	Maintien de la viscosité (Mini – Maxi)
	Vitesse de la pompe	QS remplissage en continu du bac à encre	Début	Maintien de la vitesse constante
	Sens de rotation horaire ou anti-horaire de la pompe	Rotation horaire	Début	Respecté / Non respecté

Tableau XXVI - Matrice de test pour l'impression partie 2 (voir l'Annexe 4)

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : Impression				
Contrôle des comprimés	Activation / désactivation des caméras	Activation	Début	Respecté / Non respecté
	Angle de vue	QS vision de la totalité des alvéoles d'une carrier bar	Début	Respecté / Non respecté
	Vitesse ouverture piston	QS absence de blocage de comprimés	Début, milieu, fin	Respecté / Non respecté
	Pression d'éjection	QS absence de rétention de comprimés éjectés	Début, milieu, fin	Respecté / Non respecté
Déchargement	Puissance de la pompe à vide	QS aspiration d'un comprimé	Début	Respecté / Non respecté
	Temporisation avant déchargement des comprimés dans châssis	45 s	Début	Respecté / Non respecté
	Arrêts de l'imprimante	Causes des arrêts de l'imprimante identifiées et tracées	Après chaque arrêt	Analyse des causes des arrêts VS impact sur le nombre de comprimés éjectés et NQA
	Etat du rouleau tampon	Absence de détérioration du rouleau tampon (pas de rugosité due à l'usure)	Inspection visuelle du rouleau tampon (T0, T60 min)	Conforme / non conforme
	Etat de la zone d'impression	Absence de dégoulinures/bavures au niveau de la zone d'impression (sur rouleau d'impression ou convoyeur)	Inspection visuelle de la zone d'impression (T20, T40, T60 min)	Conforme / non conforme
	Analyse des rejets	100% des comprimés défectueux éjectés et absence de comprimés conformes	Prélèvement des comprimés éjectés toutes les 20 min (T20, T40, T60 min)	Examen de 100% des comprimés éjectés ²⁵ par le système de vision

²⁵ L'examen des comprimés éjectés sera réalisé en fin d'essai afin de ne pas laisser l'encre d'impression sécher.

2.5.4. Conclusion sur la réalisation de la QP d'une machine d'impression de comprimés Hartnett modèle b

Tout comme pour la turbine polyvalente, l'aspect expérimental de la QP relative à la machine d'impression de comprimés Hartnett modèle b va être rapidement survolé dans cette partie.

Préalablement à la QP, en phase test, il est important de préciser que de grandes difficultés ont été rencontrées pour réussir à imprimer des comprimés : encre non reportée sur les comprimés ou motif partiellement reporté, écriture illisible, comprimés collés au rouleau d'impression, etc... Une fois ces problèmes résolus en interne par nos soins et l'impression rendue possible, des écarts paramétriques significatifs au protocole de QP ont été constatés, ce qui a invalidé celle-ci à de multiples reprises. L'intervention du fournisseur a donc été nécessaire pour apporter des correctifs sur la machine.

Ayant été affecté à d'autres sujets dans le cadre de mes fonctions, la QP de cette machine d'impression a été reprise par les responsables projets du transfert industriel, assistés de multiples services et d'intervenants extérieurs. Ils ont finalement réussi à mener à bien cette mission à partir des éléments méthodologiques préalablement établis dont cette thèse fait l'objet.

CONCLUSION

La justification de l'exécution ou non de la QP d'équipements est un requis qui doit être imposé en milieu industriel. En effet, cet état de fait permettrait de faire le distinguo, de manière simple et tangible, entre QP et validation de procédés, étant deux phases à part entière, tant sur la mise en œuvre que sur le résultat.

La conception d'une démarche de rationalisation de la QP d'équipements et son application concrète prennent là tout leur sens. En effet, il n'est pas question ici de faire de la sur-qualité. Il s'agit seulement de lire entre les lignes afin d'appliquer un ensemble de recommandations réglementaires régissant la qualité dans le domaine pharmaceutique.

La QP mène finalement à la mise en service sûre et efficace d'un équipement. Toutefois, celle-ci nécessite une étroite surveillance amenant à des re-contrôles réguliers, et d'éventuelles re-qualifications.

Dans le contexte qui nous incombe et pour lequel j'ai œuvré au sein de Sanofi, la QP de la turbine polyvalente de pelliculage / dragéification Driam, et celle de la machine d'impression de comprimés Hartnett modèle b de l'atelier de pelliculage ont été approuvées par le département AQ, sans encombre et dans le délai imparti.

A l'heure actuelle, le nouveau produit en cours de transfert, pour lequel ces équipements ont dû être adaptés et qualifiés, est en cours de validation, dans l'optique d'être commercialisé prochainement.

L'objectif de ce manuscrit était de démontrer qu'à partir des textes réglementaires comme références, il est libre à chacun de faire sa propre interprétation de la QP. En effet, l'important réside dans le fait que rien ne doit être laissé au hasard, et que tout ce qui est entrepris de près ou de loin dans la production des médicaments peut être réalisé, tout en respectant les BPF, tant que cela est justifié.

Ici est donc retranscrit une interprétation des textes sous la forme d'une méthodologie, puis l'illustration de celle-ci par deux exemples de mises en œuvre sur des équipements récemment acquis par un site industriel.

Ainsi, bien que le processus de qualification dans son ensemble n'ait que très peu varié dans son déroulement depuis un moment déjà, la qualification, quant à elle, est un concept évolutif sur lequel il va être important de se pencher à l'avenir, afin d'avoir des équipements fiables qui permettent d'atteindre le niveau de qualité escompté.

Cependant, tant que les textes réglementaires laisseront « ouvert la boîte de Pandore », l'ambiguïté QP / validation de procédés perdurera. Actuellement, malgré la controverse, la majorité des industriels recourent la QP avec la validation de procédés, dans un souci purement économique, mais il s'agit là d'une confusion que laissent planer les autorités en matière de réglementation.

De plus, en dépit du rallongement de la durée du processus de qualification dont elle fait l'objet, la QP est une phase critique qui permet de déceler un éventuel vis de fabrication ou le non-respect d'un des critères du CCU.

Pour clôturer ce propos, il est clair que la législation en matière d'assurance de la qualité ne va cesser de se renforcer. C'est pourquoi le déroulé de la qualification d'équipements, au-delà de la QP, va se durcir dans son ensemble d'ici les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROBERT-BOBEE I.
Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. :5.
Disponible sur: <https://www.cor-retraites.fr/sites/default/files/2019-06/doc-799.pdf>
(consulté le 20/01/2020)
2. LIMOUSIN V.
Qualification retrospective d'un autoclave du laboratoire de contrôle sur un site industriel de production pharmaceutique. :137.
Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/68de58d8-480b-4698-9f1b-682306036fc5> (consulté le 15/01/2020)
3. RAUNER L.
Cahier Pratique - Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP.
A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2018.
Disponible sur: <https://a3p.org/cahier-pratique-les-boucles-deau-purifiee-et-la-qualification-focus-sur-la-qp/> (consulté le 26/03/2020)
4. Agence nationale de sécurité et du médicament et des produits de santé.
Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. Guide-BPF_Mai 2019_4.pdf
Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/> (consulté le 25/01/2020)
5. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
Process Validation: General Principles and Practices. Process Validation General Principles and Practices.pdf
Disponible sur: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf> (consulté le 10/02/2020)
6. KATZ P. Training Manager, BINDER GmbH.
Validation and Qualification in the regulated environment.
2016_10_wp_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_EN.pdf
Disponible sur : https://www.labokraft.hu/uploads/files/2016_10_wp_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_EN.pdf (consulté le 10/02/2020)
7. TechnoVal.
Présentation Qualification.
Disponible sur : http://www.unitech-si.com/documenti/presentazone_tv.pdf (consulté le 07/02/2020)
8. Groupe IMT.
Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique. Tours: IMT Editions; 2017. 136 p.

9. Légifrance.
Code du travail - Article L4311-2.
Disponible sur :
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006903199/ (consulté le 17/04/2020)

10. KERBAOL G., INRS.
Conception et utilisation des équipements de travail.
Disponible sur :
<http://www.inrs.fr/dms/inrs/GenerationPDF/accueil/demarche/conception-utilisation-equipements-travail/Conception%20et%20utilisation%20des%20%C3%A9quipements%20de%20travail.pdf> (consulté le 10/04/2020)

11. Légifrance.
Code du travail - Article R4311-4-1.
Disponible sur :
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019760804/ (consulté le 17/04/2020)

12. Légifrance.
Code du travail - Article R4311-6.
Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000019760821/2014-02-11/> (consulté le 17/04/2020)

13. QUINTON L.
Conception d'un isolateur de production. Du besoin utilisateur à la réalisation.
Aspen, 2017, 6 p.

14. JLM Wikipédia.
Automation. In: Wikipédia. 2019.
Disponible sur :
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Automation&oldid=163180391> (consulté le 30/04/2020)

15. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales.
Définition de AUTOMATISATION.
Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/definition/automatisation> (consulté le 30/04/2020)

16. VIEILLE J.
La norme ISA88 « Batch Control » Présentation et Etat des travaux. 2005;43.
Disponible sur :
<https://www.syntropicfactory.com/bitcache/736ab138c2870ae93c54173349290d735fc9fe54?vid=83&disposition=attachment&op=download> (consulté le 29/04/2020)

17. VIEILLE J.
NORMES ISA 88 et 95 pour l'intégration de la production dans la chaîne logistique Nouvelles approches pour réduire les coûts d'investissement et d'opération.
Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/10214059/> (consulté le 29/04/2020)
18. Santé Canada.
L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ligne directrice : Q9 : Gestion des risques liés à la qualité.
Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html> (consulté le 30/05/2020)
19. Groupe IMT.
Pharmacotechnie Industrielle Phi 41. Tours: IMT Editions; 2016. 750 p.
20. EXAPRO.
Enrobeuse de comprimés Lodha LCP 36" Machines d'occasion - Exapro.
Disponible sur : <https://www.exapro.fr/lodha-lcp-36-p91005009/> (consulté le 29/11/2020)
21. Colorcon.
Printing Technology For Solid Oral Dosage Forms. Formation - Printing. 67 p.

ANNEXE 1 – EXEMPLE D'UN PLAN DE QUALIFICATION D'UNE PRESSE A COMPRIMES

Presse à comprimer	type
--------------------	------

SOMMAIRE

1. Objectif :	2
2. Documents referentiels :	2
2.1. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE APPLICABLES :	2
2.2. DOCUMENTS TECHNIQUES DU PROJET :	2
2.3. PROCÉDURES APPLICABLES :	2
3. Organisation, rôle & responsabilités :	3
4. Plan de qualification :	4
4.1. PÉRIMÈTRE DE LA QUALIFICATION :	4
4.2. DÉMARCHÉ DE QUALIFICATION RETENUE :	4
4.3. DESCRIPTION DE L'ÉQUIPEMENT / INSTALLATION / UTILITÉS :	5
4.3.1. Présentation fonctionnelle :	5
4.3.2. Tableau des parties et fonctions principales constituant le projet	6
4.4. ANALYSE DE RISQUES ET TABLEAUX RÉSUMÉS DES TESTS CLÉS :	7
4.4.1. Tests de conception des programmes d'automatismes et d'informatique :	7
4.4.2. Tests des fonctionnalités d'exploitation :	7
4.4.3. Tests des fonctions à vérifier :	8
4.4.4. Tests des boucles avec leurs seuils d'alarme, tolérances et criticités :	8
4.4.5. Autres catégories de tests :	10
4.4.6. Analyse de risques, cas les plus défavorables et tests associés :	10
4.4.7. Justificatif des tests de maintien de performance entre 2 qualifications :	10
5. Protocole de réalisation des tests QI, QO, QP :	10
6. Tableau des documents et tests par section : QI, QO, QP :	10
6.1. TESTS QI	11
6.2. TESTS QO	12
6.3. TESTS QP :	13
7. Accord préalable sur le dossier :	14
8. Récapitulatif des tests QI, QO, QP :	14
8.1. LISTE DES TESTS AJOUTÉS, MODIFIÉS OU SUPPRIMÉS APRÈS L'ACCORD PRÉALABLE :	14
8.2. BILAN ET LISTE DES ANOMALIES RENCONTRÉES :	15
9. Rapport de qualification / validation :	16
9.1. SYNTHÈSE :	16
10. Accord pour utilisation de l'équipement :	16
10.1. ACCORD :	16
10.2. JUSTIFICATION POUR UTILISATION DE L'ÉQUIPEMENT :	16
10.3. SIGNATURES :	16
11. Liste des tests de Qualification de Performance :	17
12. Conclusion de Qualification de Performance :	17

ANNEXE 2 – EXEMPLE D'UN CCU D'UNE MACHINE D'IMPRESSION DE COMPRIMES

SOMMAIRE

1. GENERALITES	5
1.1. PRESENTATION DU PROJET	5
1.1.1. Identification du projet	5
1.1.2. Objectifs du projet	5
1.1.3. Echéance	5
1.2. DESIGNATION	6
1.2.1. Désignation client	6
1.2.2. Désignation fournisseur	6
1.3. RESPONSABILITES	6
1.3.1. Général	6
1.3.2. Qualification (se référer à l'annexe)	7
1.3.3. Documentation (se référer à l'annexe)	9
1.3.4. Maintenance	10
1.3.5. Travaux spécifiques	11
1.3.6. Conformité machine	12
1.4. PRESENTATION DU DEVIS	12
1.4.1. Solutions	12
1.4.2. Planning	12
1.4.3. Coût	12
1.5. EVALUATION QUALITE DU FOURNISSEUR	13
1.6. RECEPTION	13
1.6.1. Réception préalable chez le fournisseur	13
1.6.2. Réception finale chez le client	13
2. INSTALLATION FUTURE	13
2.1. DESCRIPTION DE L'INSTALLATION FUTURE	13
2.2. CONTRAINTES	14
2.2.1. Environnement physique	14
2.2.2. Conditions de travail	14
2.2.3. Produits	14
2.2.4. Systèmes existants (à conserver)	15
2.2.5. Utilités disponibles sur le site	15
2.2.6. Environnement réglementaire	15
2.2.7. Qualité	15
2.2.8. Maintenance	15
2.3. DESCRIPTION DETAILLEE	15
2.3.1. Besoins fonctionnels	16
2.3.2. Besoins Opérationnels	17
2.3.3. Besoins techniques	18
2.3.4. Performances	19
Annexes	20
Annexes 1 0 – Liste des défauts à traiter	22
Annexes 1 1 – Plan comprimés	24
Annexes 1 3 – Plan châssis semi-fini	26
Annexes 1 4 – Plan convoyeur sortie	27
Annexes 1 6 – Plan de câblage électrique existant convoyeur amont	29
Annexes 1 7 – Plans de câblage électrique convoyeur aval	30

ANNEXE 3 – DEFINITIONS ESSENTIELLES A L'ANALYSE DE COMPLEXITE

➤ Fonctions :

L'équipement peut être décrit à l'aide de fonctions qui gèrent les différentes ressources de celui-ci.

➤ Ressources :

Les ressources sont une combinaison des constituants passifs de l'équipement, associés aux capteurs et actionneurs.

➤ Complexité :

Caractère de ce qui est compliqué, difficile à analyser ou à comprendre, qui comporte des éléments divers qu'il est difficile de démêler. La complexité s'évalue au travers l'identification de fonctions de l'équipement qui gèrent plusieurs ressources de l'équipement pouvant interagir entre elles.

➤ Analyse de complexité :

Appréciation du niveau de risque lié à la complexité d'un équipement. Cette analyse, conçue sur le schéma méthodologique du « Risk Ranking and Filtering », est réalisée dans le protocole de QP. Elle correspond à l'ensemble des actions menées de l'identification des fonctions complexes à leur surveillance.

➤ Identification des fonctions / étapes du procédé :

Cette étape permet, au travers du cahier des charges et de la connaissance de l'équipement, de recenser l'ensemble des fonctions du système afin d'identifier la ou les fonctions qui peuvent être à l'origine de l'apparition d'une fonction complexe. Cette étape est réalisée dans le PQP.

➤ Evaluation de la complexité :

Cette analyse conçue sur le schéma méthodologique du « Risk Ranking and Filtering », consiste à apprécier le niveau de complexité d'un équipement, grâce à une cotation comportant des critères simples, appliquée à ses fonctions et paramètres associés.

➤ **Fonction complexe :**

La Fonction d'un équipement qui présente au minimum un paramètre de complexité élevé. Ce sont ces fonctions qui, par l'intermédiaire de leur(s) paramètre(s) associé(s), seront testées lors de la QP.

➤ **Paramètre complexe :**

Un paramètre complexe est un paramètre qui assure la conduite du procédé de façon indépendante ou lié à un ou plusieurs autres paramètres.

➤ **Mise sous contrôle de la complexité :**

Actions mises en place suite à l'évaluation de la complexité afin de vérifier la performance de l'équipement. La mise sous contrôle de la complexité détermine le type de test qui sera à réaliser selon l'évaluation préalable.

➤ **Vérification de la mise sous contrôle de la complexité :**

Conditions de réalisation des actions déterminées et configuration des tests à mettre en œuvre afin de vérifier ce qui est défini en termes de performance dans le cahier des charges de l'équipement.

➤ **Résultat de la QP :**

Cette étape détermine, à travers la vérification de la mise sous contrôle de la complexité (tests réalisés), l'issue de la QP de l'équipement en question. Ces conclusions sont regroupées dans le RQP (Rapport de Qualification de Performance).

ANNEXE 4 – TRAMES DE LA MISE EN ŒUVRE DE L'ANALYSE DE COMPLEXITE

- Liste de l'ensemble des fonctions d'un équipement dans le cadre de son analyse fonctionnelle :

FONCTION	SOUS-FONCTION	ROLES	PARAMETRES DE CONDUITE

- Analyse de complexité :

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE	A	B	C = AxB	D	Total = CxD

- Matrice des tests à mener :

FONCTION / ETAPE DU PROCEDE	PARAMETRE (FACTEUR DE REPONSE)	CRITERES D'ACCEPTATION	FREQUENCES D'ACQUISITION	TRAITEMENT DES DONNEES
Paramètres à contrôler : XXX				
Fonction	Paramètre			
	Paramètre			
	Paramètre			
	Paramètre			
Fonction	Paramètre			
	Paramètre			
	Paramètre			
	Relevé(s), Mesure(s) ou Test(s) supplémentaires Relevé(s), Mesure(s) ou Test(s) supplémentaires			

Remarque : les couleurs sont ici à titre d'exemple.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT


Je, soussigné (e) Pierre-Henry VALLEE,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

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

Signature :



 Pierre-Henry VALLEE
2021.10.29 13:51:27 +02'00'

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21100758

N° Thèse : 74

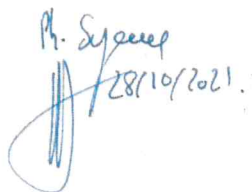
Nom et Prénom : VALLEE Pierre-Henry

Sujet : Développement d'une démarche de rationalisation de Qualification
de Performance en vue de l'appliquer sur des équipements de production.

10 Septembre 2021
Tours, le :

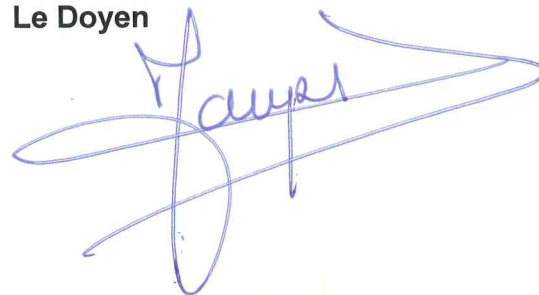
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Dr Emilie Allard-Vannier


28/10/2021



Vu et Transmis :
Le Doyen



VALLEE, Pierre-Henry	N° 74
<p align="center">Développement d'une démarche de rationalisation de Qualification de Performance en vue de l'appliquer sur des équipements de production</p>	
<p align="center">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>La Qualification de Performance (QP), phase obligatoire d'un processus de qualification d'une machine, et objet de fortes controverses dans le domaine pharmaceutique du point de vue de sa mise en œuvre, est un concept qui demeure encore aujourd'hui mal interprété. En effet, pour la majorité des industriels, la frontière entre QP et validation de procédés n'est pas forcément simple à mettre en œuvre sur le plan pratique.</p> <p>Cet écrit prend le parti de scinder distinctement cette étape du concept de validation, afin de lui redonner tout son sens et toute sa place, dans une démarche qualité.</p> <p>Ce travail est divisé en trois parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la première partie bibliographique est consacrée à des rappels sur le processus de qualification d'un équipement de manière théorique ; - la deuxième partie décrit une méthode permettant d'établir une approche concrète d'une QP (expose l'enchaînement de la réflexion ayant mené au développement d'une démarche de QP) ; - enfin, les troisième et quatrième parties pratiques présentent l'application concrète de la méthode établie sur deux équipements industriels, à savoir une turbine polyvalente de pelliculage / dragéification, ainsi qu'une machine d'impression de comprimés 	
<p>MOTS-CLÉS : Qualification, Qualification de Performance, Automatisation, Analyse de complexité, Turbine polyvalente de pelliculage / dragéification, Machine d'impression de comprimés.</p>	
<p align="center">JURY</p> <p>PRÉSIDENT : E.ALLARD-VANNIER, Maître de conférence des universités, Faculté de pharmacie "Philippe Maupas – TOURS</p> <p>MEMBRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hervé MARCHAIS, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie Philippe Maupas – TOURS - Philippe SOYEUX, Pharmacien, Chef de Projets Produits & Expert procédés galéniques, Sanofi – COMPIEGNE - Maxime CASTERAN, Pharmacien, Project Manager, Portfolio Strategy & Management – External Supply, Amgen – DUBLIN 	
10/09/2021 ET Site Grandmont, Amphi A40	