



**Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre : 2547

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

-

Comment garantir la qualité d'un médicament suppositoire
lors d'un changement de technologie de production

Présenté par : JNIBI Kaoutar

Soutenu le 11/03/2025 devant le jury constitué de :

Pr. Thierry Vandamme, Directeur de thèse et Président du jury

M. Guillaume Conzatti, Autre membres du jury

Dr. Yann Duban, Autre membres du jury

Dr. Ingrid Spirkel, Autre membres du jury

Approuvé par le doyen et par le Président de l'Université de
Strasbourg

Doyen : Esther KELLENBERGER
Directeurs-adjoints : Julien GODET
 Béatrice HEURTAULT
 Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant : Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative : Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BICHSEL
 Mathias BOULANGER
 Cécile BRUEL
 Pascal CHES
 Sébastien ENNAHAD
 Valérie GEFROU
 Philippe GÉROGEL
 Béatrice HEURTAULT
 Esther KELLENBERGER
 Maxime LEHMANN
 Eric MARCHAND
 Sacha MATZ-WEITZEL
 Frédéric MEZELIN
 Yves MELI
 Jean-Yves PABET
 Françoise PONS
 Valérie SCHEP-NEETH
 Florence TON
 Thierry VANDAMME
 Catherine VENTHON
 Pascal WEHÉZ

Physiologie
 Parasitologie
 Chimie thérapeutique
 Histopathologie
 Chimie analytique
 Microbiologie
 Bactériologie, sérologie
 Pharmacie galénique
 Bio-informatique
 Biologie cellulaire
 Chimie analytique
 Pharmacologie
 Droit et économie pharm.
 Physique et biophysique
 Droit-économie pharm.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacologie
 Biogénétique
 Pharmacogénétique
 Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences :

Niloufar BERTIN
 Farouk BATTIS
 Martine BÉNAVENTE
 Elise BONDAVON
 Aurélie BOURGEOUX
 Emmanuel BOUTANI
 Valérie BOUJON
 Anne CADET
 Thierry CHATELAIN
 Marjolaine CHIFFER
 Guillaume COZZATI
 Marjolaine DE GORIS
 Serge DUPONT
 Ghislain HAN-AVCHOFF
 Céline JACQUEMARD
 Julie KAMINSKI
 Nathalie KESCHOFFEN
 Serge LUTZ-KUJAWA
 Sylvie MARTELLE
 Barbara PESSON
 Frédéric PISTELLA
 Patrick ROYAN
 Chloé MASC
 Andrew REICH
 Ludvine RIFFLAT-VALON
 Carole ROZAN
 Odile SCA
 Sarah SCURBO
 Marie-Victoire STANISLA
 Jérôme TEHARD
 Nicolas THUNY
 Aurélie URBAN
 Bruno VAN UELLEDE
 Nora ZENOU

Pharmacie hospitalière
 Biochimie
 Chimie analytique
 Biochimie
 Pharmacochimie
 Zoologie et Microbiologie
 Physiologie et physiopath.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacie hospitalière
 Pharmacie galénique
 Pharmacochimie
 Biologie cellulaire
 Plantes médicinales
 Chimie pharmaceutique
 Pharmacochimie
 Pharmacologie
 Pharmacogénétique
 Parasitologie
 Chimie en flux
 Biostatistiques
 Microbiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Biophysique
 Biologie du médicament
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacochimie
 Chimie thérapeutique
 Physiopathologie
 Chimie physique
 Pharmacochimie
 Physiologie
 Chimie pharmaceutique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET
 Jean-Marie LEGROS
 Bruno MICHEL
 Pauline SOULAS-SPIRAEL
 Geneviève GÉRALD-STOHER

Biostatistiques - sciences des données
 Biochimie
 Pharm. clinique santé publique
 Immunologie
 Pharmacochimie

Maîtres de conférences

Alexandre CLAMPERT
 Mathieu COMBES
 Philippe GALAN
 Philippe SANDR

Pharmacie d'officine
 Pharmacie d'officine
 Droit et économie pharm.
 Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Alice BRUNET
 Emily ETIENNE-SILLON
 Vincent GÈS

Parasitologie
 Pharmacologie pharm. clinique
 Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Adriana BENOÎTE
 Maxime PETIT
 Damien BETA

Production de médicaments anticancéreux
 Pharm. hospitalière
 Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

En présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

L'aboutissement de cette thèse marque une étape importante de ma vie, et il me serait impossible de ne pas exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui m'ont accompagné, soutenu et inspiré tout au long de ce parcours.

Je tiens tout d'abord à remercier Thierry Vandamme, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Votre expertise, vos précieux conseils et votre bienveillance ont été des piliers tout au long de cette aventure.

Un immense merci également à Guillaume Conzatti, pour avoir accepté de faire partie du jury. Vos encouragements et votre disponibilité m'ont beaucoup touchée.

Je souhaite également adresser mes remerciements à Monsieur Yann Duban, Responsable en Assurance Qualité Operationnelle, Docteur en Pharmacie, pour ses précieux conseils, ainsi que pour son soutien au cours de cette dernière ligne droite.

Je dis merci à toute l'équipe de l'Assurance Qualité Operationnelle de Delpharm Huningue, et en particulier Ingrid SPIRKEL membre du jury dont l'aide précieuse et les encouragements constants ont grandement contribué à la réussite de cette thèse.

Ces années passées à vos côtés ont été enrichissantes tant sur le plan professionnel qu'humain.

Enfin, à ma famille, merci pour votre amour, votre soutien indéfectible et votre présence constante qui m'ont permis d'aller au bout de ce projet.

À vous tous, je dédie cette réussite et vous adresse mes plus sincères remerciements.

Table des matières

I. INTRODUCTION	12
II. DEFINITION ET CADRE REGLEMENTAIRE ET NORMATIF DE LA QUALIFICATION	14
1 Définitions de la qualification et de la validation en milieu industriel	14
1.1 La validation	15
1.2 La Qualification	16
2 Contexte réglementaire de la qualification d'un équipement.....	17
2.1 Évolution du cadre réglementaire de la qualification	17
2.2 Base réglementaire en vigueur.....	20
2.3 Les recommandations	24
3 La qualification.....	26
3.1 Objectifs et enjeux de la qualification	26
3.2 Les différentes phases de la qualification	27
4 Qualification d'une nouvelle ligne de remplissage de suppositoires S2	31
4.1 Présentation de la nouvelle ligne de suppositoires	32
4.2 Résultats de la qualification.....	38
III. Étude de cas : dynamique de refroidissement des suppositoires	52
1 Problématique et enjeux d'un bon refroidissement.....	52
1.1 Stratégie d'amélioration de l'aspect du suppositoire.....	53
2. Étude de la machine frigorifique	60
2.1 Comparaison des deux machines frigorifiques.....	60
2.2 Fonctionnement d'une machine thermique	61
2.3 Les transferts de chaleur au sein du frigo	65
3. Définition des paramètres et des profils de T° pour un refroidissement optimal.....	69
3.1 Approche expérimentale pour la détermination des températures de refroidissement d'un suppositoire : Définition de profils de température	69
3.2 Approche Théorique pour la Détermination des températures de refroidissement d'un suppositoire.....	74
3.3 Techniques de Simulation et Méthodes d'Estimation des Températures Optimales	77
4. Conclusion des résultats et de l'étude de cas	85
IV. Conclusion	89
V. Annexes.....	91
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	101

Liste des abréviations

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA :	Corrective And Preventive Actions
CE :	Commission Européenne
CEE :	Communauté Economique Européenne
cGMP :	Current Good Manufacturing Practices
DQ :	Design Qualification
EMA :	Agence Européenne des Médicaments
FAT :	Good Manufacturing Practices
FDA :	Good Manufacturing Practices
FS :	Good Manufacturing Practices
GAMP :	Good Automated Manufacturing Practice
HCFC :	HydroChloroFluoroCarbones
HFC :	HydroFluoroCarbones
ICH :	International Council for Harmonisation
IHM :	Interface Homme Machine
ISO :	Organisation Internationale de Normalisation
IPC :	In Process Control
ISPE :	International Society for Pharmacoepidemiology
MMU :	Molto-Mat-Universal
NAQ :	Niveau de Qualité Acceptable
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PA :	Principe Actif
PEG :	PolyEthylène Glycol
PFDA :	la Pure Food and Drug Act
PRG :	Potentiel de Réchauffement Global
QI :	Qualification d'Installation
QO :	Qualification Opérationnelle
QP :	Qualification de Performance

QWP :	Quality Working Party
SAT :	Site Acceptance Test
SOP :	Standard Operating Procedure
UE :	Union Européenne
URS :	User Requirement Specification

Table des Figures

Figure 1: Cycle en V utilisé pour les étapes de conception et de validation dans l'industrie pharmaceutique tiré du blog Nalys (nalys-group.com) Le cycle V dans le monde pharmaceutique Nalys (nalys-group.com)	28
Figure 2: Etapes de la qualification.....	31
Figure 3: Illustration d'un suppositoire issue du site web www.cofpack.com.....	32
Figure 4: Schéma des différentes parties composant la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue	33
Figure 5: Unité de support des rouleaux la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue.....	33
Figure 6: Etirage des feuilles d'aluminium sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue.....	34
Figure 7: Station de formage des alvéoles sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue.....	34
Figure 8: Aiguilles de remplissage de la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue.....	34
Figure 9 : Schéma de circulation du produit entre la cuve de stockage, la trémie et les aiguilles de remplissage de la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue issus du dossier de lot.	35
Figure 10 : Frigos de la ligne de remplissage S2 de la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue	35
Figure 11 : Bain au bleu de méthylène utilisé pour les IPC faits sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue.....	37
Figure 12: Balance sur marbre utilisé pour le test des poids unitaires faits sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue.....	37
Figure 13: Contrôles QI supplémentaires réalisés sur le site	40
Figure 14 : Graphique de distribution des poids de suppositoires lors de la QO 1G sur la ligne de remplissage S2 issu du document de libération QO vers QP Remplisseuse Sarong S2 REL 0003/01(Référence interne DELPHARM HUNINGUE)	44
Figure 15: Graphique de distribution des poids de suppositoires lors de la QO 2G sur la ligne de remplissage S2 issu du document de libération QO vers QP Remplisseuse Sarong S2 REL 0003/01(Référence interne DELPHARM HUNINGUE)	44
Figure 16 : Photos de suppositoires marbrés et fissurés obtenus sur l'ancienne ligne de remplissage à Delpharm Huningue S1.....	52

Figure 17: Photo avec légende d'une cuve de fabrication Moltomat 300L localisé en fabrication à Delpharm HUNINGUE.....	53
Figure 18 : Courbe de fusion du beurre de Cacao issue de la revue scientifique "techniques de l'ingénieur", article "Formulation et fabrication des suppositoires Réf. : PHA2020 V1 »	57
Figure 19 : Diagramme pression et volume du cycle de Carnot inversé	61
Figure 20: Cycle frigorifique des frigos de la ligne de remplissage de suppositoires S2 au sein de Delpharm Huningue.....	63
Figure 21: Bilan d'énergie au sein du cycle frigorifique.....	64
Figure 22: Schéma d'une convection naturelle issue du site "legarrec.com"	65
Figure 23: Schéma de la convection naturelle au sein d'une alvéole de suppositoire en aluminium	66
Figure 24: Schéma de la conduction de chaleur au sein d'une alvéole de suppositoire entre le produit et l'aluminium	67
Figure 25: Flux de chaleur de l'extérieur à l'intérieur de l'alvéole du suppositoire	68
Figure 26: Schéma du refroidissement progressif du suppositoire au sein des 4 frigos de la remplisseuse S2.....	68
Figure 27: Configuration linéaire de refroidissement d'un suppositoire en fonction du temps	69
Figure 28 : Configuration de refroidissement à paliers d'un suppositoire en fonction du temps.....	71
Figure 29: Configuration exponentielle de refroidissement d'un suppositoire en fonction du temps ...	72
Figure 30: Configuration logarithmique de refroidissement d'un suppositoire en fonction du temps...	73
Figure 31: Schéma d'un suppositoire de rayon R2 et longueur L	74
Figure 32: Coupe transversale d'un suppositoire en cours de refroidissement	74
Figure 33: Démo du logiciel de simulation TRNSYS issue du site web : https://www.trnsys.com	80
Figure 34: Logo du logiciel de simulation ANSYS issu de site web WIKIPEDIA.....	81
Figure 35: Exemple de simulation sur l'interface HYSIS issue du site web : https://chemicalengineeringguy.com	82
Figure 36: Courbe de refroidissement optimale du suppositoire selon un profil logarithmique	86

Table des tableaux

Tableau 1: Traçabilité de la conformité de conception	39
Tableau 2: Résultats des tests issu du rapport de libération QI vers QO de la remplisseuse Sarong S2 21/CC/090 REL 0002/01	40
Tableau 3: Simulations de production QO de la ligne de remplissage S2	42
Tableau 4: Analyse de risque issue du rapport de Qualification 21/CC/090 VQR 0001/01 du produit X en ALU 2 g	45
Tableau 5: Description des tests QP1 sur la remplisseuse S2 issu du Rapport de Qualification 21/CC/090 VQR 0001/01 format produit X ALU 2 g	46
Tableau 6: Calcul du Cpk et du Cp	46
Tableau 7: Exemples de défauts rencontrés issus du formulaire de défaultèque des plaquettes de suppositoires	48
Tableau 8: Exemple d'un suppositoire conforme et non conformes lors d'une production de suppositoires sur le site Delpharm Huningue	48
Tableau 9: Annexe n° 2 à la fiche de test QP sur le contrôle visuel des plaquettes 21/CC/090 TS 0003/01	49
Tableau 10: Nuage des points des masses obtenues lors du test de QP	50
Tableau 11: Caractéristiques physico-chimique des excipients du produit A	53
Tableau 12: Caractéristiques de substances actives utilisées dans les procédés de fabrication des suppositoires	54
Tableau 13: Composition et structure des triglycérides composant le beurre de Cacao	56
Tableau 14: Acides gras utilisés pour la fabrication des glycérides par estérification	58
Tableau 15: Comparatif des améliorations entre l'ancienne ligne S1 et la nouvelle ligne de remplissage de suppositoires S2	60
Tableau 16: Consignes de température des frigos pour les deux lignes de remplissage de suppositoire S1 et S2 à Delpharm Huningue	61
Tableau 17: Profil des températures des frigos dans une configuration linéaire (Test N°1)	70
Tableau 18: Profil des températures des frigos dans une configuration linéaire (Test N°2)	70
Tableau 19: Profil des températures des frigos dans une configuration à paliers (Test N°3)	71
Tableau 20: Profil des températures des frigos dans une configuration à paliers (Test N°4)	71
Tableau 21: Profil des températures des frigos dans une configuration exponentielle (Test N°5)	72
Tableau 22: Profil des températures des frigos dans une configuration logarithmique (Test N°6 et 7)	73
Tableau 23: Tableau de calcul de la résistance thermique du suppositoire solidifié	78
Tableau 24: Tableau de calcul de la résistance thermique totale	79
Tableau 25: Tableau de calcul du flux thermique échangé	79
	10

Tableau 26: caractéristiques des composants du suppositoire étudié	85
Tableau 27: Profil des températures des frigos dans une configuration logarithmique (Test N°6)	86

I. INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique repose sur des normes strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité pour garantir la production de médicaments conformes aux exigences réglementaires. Au cœur de cette quête perpétuelle d'excellence, la qualification des équipements émerge comme un élément clé, jouant un rôle crucial dans la préservation de l'intégrité des procédés de production. La qualification des équipements, est définie comme un procédé documenté permettant de démontrer que les équipements sont aptes à fonctionner de manière fiable et reproductible, s'impose comme une étape incontournable pour assurer la qualité des produits pharmaceutiques.

En raison de la nature hautement réglementée dans l'industrie pharmaceutique et de son engagement envers la sécurité et l'efficacité des produits, elle est étroitement encadrée par des normes et des directives aussi bien au niveau national qu'international.

Au niveau international, des organismes tels que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis édictent des normes et des directives essentielles, telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui établissent les critères de qualité à respecter. Ces normes internationales visent à harmoniser les pratiques industrielles à travers les frontières, favorisant ainsi la sécurité des patients et la qualité des produits pharmaceutiques à l'échelle mondiale.

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) joue un rôle central dans la réglementation pharmaceutique. Elle émet des directives spécifiques, alignées sur les normes internationales, tout en prenant en compte les particularités du contexte français. La conformité aux normes réglementaires françaises est cruciale pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché et pour maintenir la confiance des autorités de santé et du public.

Plus de 3,2 milliards de boîtes de médicaments sont vendues en pharmacie chaque année en France soit 101 boîtes par seconde et plus de 504 euros et 48 boîtes par an et par habitant.

Il est évident que face à cette croissance de consommation (progression de 3,9 % entre 2021 et 2022), le milieu industriel pharmaceutique devient rapidement compétitif.

Il est donc essentiel de pouvoir s'adapter au contexte en augmentant les productions tout en assurant une bonne qualité de médicament, sans oublier de satisfaire le client côté coût et délais de livraison.

L'implantation ou le remplacement d'une nouvelle ligne de production au sein d'une industrie pharmaceutique est donc un des nombreux moyens qui permettent d'améliorer la qualité de la production en réduisant la variabilité de la machine.

La mise en place d'une nouvelle ligne de production ou d'un nouveau procédé est un investissement économique et humain important.

Afin d'éviter toute perte économique et de temps, une étude en amont prenant en compte les besoins réels, ainsi que les contraintes et les exigences opérationnelles, est nécessaire pour ajuster la conception au juste besoin.

Nous allons dans un premier temps voir historiquement d'où proviennent la qualification et les contraintes réglementaires qui sont imposées afin de satisfaire la réglementation en vigueur en France et dans le monde.

La définition de la validation et de la qualification, ainsi que le détail des différentes phases de cette dernière nous permettront de poser les bases nécessaires à la compréhension de la deuxième partie.

Enfin, afin d'illustrer tous les propos précédemment expliqués, un cas pratique de remplacement d'une ligne entière de remplissage de suppositoires nous permettra de voir en détail les étapes mises en place avant de commencer la qualification ainsi que les difficultés rencontrées lors de ce projet.

Nous allons conclure en discutant sur la limite de la qualification et des difficultés auxquelles on peut être souvent confronté.

II. DEFINITION ET CADRE REGLEMENTAIRE ET NORMATIF **DE LA QUALIFICATION**

1 Définitions de la qualification et de la validation en milieu industriel

Tout au long du cycle de vie d'un médicament, les équipements de production doivent évoluer pour répondre aux normes de qualité croissantes et aux besoins changeants. Lors du remplacement des équipements, l'objectif est de garantir une qualité au moins équivalente à celle précédemment obtenue, en validant soigneusement les nouveaux équipements et procédés. L'ICH (International Council for Harmonisation) Q8 souligne l'importance de maintenir des paramètres de production constants pour assurer une qualité stable tout en encourageant l'amélioration continue des procédés et des machines. Cette évolution offre l'opportunité d'optimiser la qualité et l'efficacité de production tout en maintenant une stabilité de la qualité du médicament.

La qualification d'un équipement en industrie pharmaceutique est un processus systématique et documenté qui vise à démontrer que l'équipement est capable de fonctionner de manière cohérente et conforme aux exigences définies pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques produits.

La qualification de l'équipement est essentielle dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et est réglementée par les autorités sanitaires nationales et internationales.

Malgré le coût élevé de sa mise en place, elle est essentielle à l'utilisation de nouveaux équipements et permet souvent d'augmenter la productivité de la ligne concernée.

Elle peut y contribuer de différentes manières. Quelques points essentiels sont cités ci-dessous :

- La réduction des temps d'arrêt : lorsque l'équipement est correctement qualifié, les risques de défaillance et de dysfonctionnement sont réduits, ce qui entraîne moins d'arrêts de production imprévus. Cela permet d'optimiser l'utilisation de l'équipement et de minimiser les temps d'arrêt inutiles et chronophages.
- L'amélioration de l'efficacité : la qualification de l'équipement permet d'identifier les paramètres de fonctionnements optimaux et de s'assurer que l'équipement fonctionne de manière stable et reproductible. Cela permet d'optimiser les procédés de fabrication et de contrôle, ce qui se traduit par une meilleure efficacité globale.
- La réduction des rejets par non-conformité : un équipement qualifié assure la conformité aux spécifications et aux normes de qualité établies. Cela réduit le risque d'erreur de non-conformité des produits, ce qui à son tour diminue le nombre de produits rejetés et les coûts associés
- Une meilleure gestion des changements : lorsque des modifications sont apportées à l'équipement ou aux procédés de production, une réévaluation et une revalidation appropriées doivent être

effectuées. Cela garantit que les changements sont intégrés de manière sûre et efficace, ce qui évite les problèmes imprévus et les interruptions de production.

1.1 La validation

La définition exacte de la validation est donnée par les BPF comme étant 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 procédé, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

La validation d'un procédé pharmaceutique est un processus systématique et documenté utilisé pour établir la preuve avec une certitude raisonnable que le processus est capable de produire de manière cohérente des produits pharmaceutiques conformes aux spécifications prédéfinies. Cette validation vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Pour se faire, toutes les étapes critiques du procédé devront être validées.

On parle de validation lorsqu'on introduit un nouveau procédé de production ou si le changement que l'on réalise sur le procédé existant est considéré comme critique et remet en cause la maîtrise du procédé. En effet, la validation d'un procédé peut être effectuée de différentes manières en fonction du stade auquel elle est réalisée et des informations disponibles. Voici quelques approches courantes pour la validation de procédé :

- Validation prospective :

La validation prospective est effectuée avant la mise en application complète du procédé. Les protocoles de validation sont établis avant que le procédé ne soit opérationnel et utilisable. Cette approche est souvent utilisée pour les nouvelles installations ou les nouveaux procédés.

- Validation rétrospective :

La validation rétrospective est appliquée après que le procédé a été utilisé et appliqué. Les données historiques sont analysées pour évaluer la conformité aux spécifications. Cette approche est souvent utilisée lorsque des enregistrements de production fiables sont disponibles, cependant d'après l'annexe 15 des BPF (Bonnes pratiques de fabrication) elle n'est plus considérée comme une approche acceptable et recevable.

- Validation concurrente :

La validation concurrente est réalisée pendant la mise en œuvre d'un procédé donné. Elle permet de rectifier les problèmes potentiels dès qu'ils sont identifiés. Cette approche est souvent utilisée pour les procédés critiques où la correction immédiate des erreurs est cruciale.

- Validation de revalidation :

La validation de revalidation est utilisée pour confirmer que le procédé reste en état de validation tout au long de son cycle de vie. Elle peut être déclenchée par des changements significatifs dans le procédé, l'équipement ou les conditions environnementales. La revalidation périodique du procédé est entreprise pour garantir que les changements ultérieurs n'ont pas altéré sa capacité à produire des produits conformes.

La validation d'un procédé revêt une importance cruciale dans l'industrie pharmaceutique, car elle garantit la conformité rigoureuse des produits aux normes de qualité et de sécurité. Les enjeux liés à une validation adéquate résident dans la préservation de l'efficacité des médicaments et la protection de la santé publique. En assurant la cohérence et la fiabilité des procédés de production, la validation minimise les risques d'erreurs et de défaillances, renforçant ainsi la confiance des patients et des autorités réglementaires. Elle constitue également une étape essentielle pour répondre aux normes strictes des bonnes pratiques de fabrication (BPF), contribuant à prévenir les retraits de produits et les sanctions réglementaires. Ainsi, la validation des procédés pharmaceutiques associés à une qualification rigoureuse demeure un pilier fondamental pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits.

1.2 La Qualification

Selon les BPF la qualification d'un équipement est définie ainsi : « C'est une opération destinée à démontrer que tout le matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné ».

La qualification d'un équipement va démontrer par des tests appropriés, une documentation complète et des enregistrements, que le matériel a été correctement mis en place et que ces futures utilisations seront fiables, reproductibles et conformes aux spécifications et cahier de charges.

L'opération de qualification permet également d'établir des procédures de fonctionnement (guides de poste et SOP(Standard Operating Procédure)), de prévoir les maintenances préventives, l'entretien et le nettoyage mais également le changement des éléments défectueux (pièces) afin d'assurer la conformité aux normes.[3]

L'étude en amont permet d'apporter une certaine maîtrise des aspects critiques des équipements, et donc permet de mieux appréhender le passage en routine de la production.

On appelle qualification perspective une qualification qui se déroule lors de l'acquisition d'un nouvel équipement. La qualification rétrospective concerne quant à elle des équipements déjà en place.

Aujourd'hui, la qualification rétrospective n'est plus suffisante à elle seule afin de qualifier un équipement et de produire avec ce dernier, on est donc obligé de passer par une qualification prospective.

2 Contexte réglementaire de la qualification d'un équipement

2.1 Évolution du cadre réglementaire de la qualification

2.1.1 Historique de la réglementation

La réglementation des produits pharmaceutiques doit être rigoureusement appliquée afin de garantir la sécurité du patient. Au niveau mondial, c'est l'OMS qui est à l'origine d'édicter des normes en matière de sécurité. Ils s'assurent que ces normes sont bien appliquées par tous les états. Cependant, cette réglementation reste assez large et est complétée par des recommandations et assistances pour les états en difficulté.

Avant les années 1900, il n'existait aucune exigence réglementaire concernant la qualification des équipements servant à la fabrication, au remplissage et au conditionnement du produit fini. En effet, c'est souvent après des faits marquants que des restrictions commencent à être mises en place.

Le début de la réglementation sur des produits biologiques a été marqué suite à l'incident en 1902 concernant l'antitoxine diphtérique fabriquée à partir de matériaux contaminés par le tétanos.

À la suite de nombreux décès de patients ayant reçu des injections, une loi sur le contrôle des produits biologiques a été promulguée.

C'est une première pour la fédération américaine qui jusque-là ne s'était jamais occupée des produits médicamenteux et biologiques.

Cette loi concernait toute entreprise fabriquant des antitoxines ou des vaccins et impose aux fabricants de faire une demande d'approbation du produit avant sa commercialisation et son étiquetage afin d'en assurer sa pureté et sa sécurité.

La fédération s'octroie également le droit de soumettre les sites fabricants à des inspections afin de garantir la pureté et le respect de la réglementation.

Cet événement a mis en lumière les dangers potentiels des produits biologiques dérivés de sources animales et a souligné le besoin urgent de réglementation pour assurer leur sécurité et leur efficacité.

Un autre exemple des débuts de la réglementation moderne au 20^e siècle est la loi sur les Aliments, Médicaments et Cosmétiques de 1906, souvent appelée la Pure Food and Drug Act (PFDA), qui a été une étape décisive dans l'histoire de la réglementation des produits alimentaires, médicamenteux et cosmétiques aux États-Unis. Cette loi a été adoptée en réponse aux préoccupations croissantes concernant la sécurité des aliments et des médicaments, ainsi que les pratiques publicitaires trompeuses à cette époque.

La PFDA a été la première loi fédérale américaine à réglementer spécifiquement l'étiquetage des aliments et des médicaments, visant à assurer la sécurité des consommateurs et à prévenir la commercialisation de produits potentiellement dangereux ou frauduleux. Voici quelques points clés de cette loi :

- Étiquetage obligatoire : La PFDA exigeait que les étiquettes des aliments et des médicaments incluent des informations précises sur les ingrédients et les dosages, et qu'elles soient honnêtes et non trompeuses.
- Interdiction des étiquetages trompeurs : La loi interdisait les étiquetages trompeurs ou frauduleux sur les produits alimentaires et médicamenteux.
- Contrôles sur les médicaments : La loi accordait une autorité réglementaire limitée au gouvernement fédéral pour superviser les médicaments, mais elle n'établissait pas de mécanismes approfondis de contrôle et d'approbation des médicaments avant leur mise sur le marché.
- Réponse aux préoccupations du public : La PFDA a été promulguée en réponse à des scandales antérieurs impliquant des médicaments mal étiquetés ou potentiellement dangereux, et elle a été un premier pas vers des réglementations plus complètes et plus strictes.

La PFDA de 1906 a été un jalon important dans l'histoire de la réglementation des produits de consommation aux États-Unis, en établissant le principe fondamental de protection des consommateurs et en jetant les bases des réglementations ultérieures visant à assurer la sécurité et l'efficacité des produits sur le marché.

2.1.2 Historique de la qualification

C'est tout d'abord en 1963 que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a publié le premier règlement de bonnes pratiques de fabrication (cGMP - Current Good Manufacturing Practice) spécifique à l'industrie pharmaceutique.

Ce règlement a été promulgué en réponse à des préoccupations croissantes concernant la qualité des médicaments fabriqués aux États-Unis.

Le règlement cGMP de 1963 a établi des normes et des exigences pour les fabricants de médicaments afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Ces normes couvrent divers aspects de la fabrication, du contrôle de la qualité, de la documentation, de l'installation, de l'équipement, et des procédures de contrôle nécessaires pour assurer la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication.

A partir de ce moment-là, la première directive spécifique sur la qualification des équipements pharmaceutiques a été promulguée.

Par la suite, en 1987, la FDA sort spécifiquement une directive nommée "Principes Généraux de Validation des Procédés" qui fournit des lignes directrices générales sur la validation des procédés dans l'industrie pharmaceutique. La directive clarifie les termes liés à la validation des procédés, tels que la qualification, la validation, et les critères de performance en donnant une définition exacte pour chaque terme employé.

Elle aborde ensuite l'approche basée sur le risque. Pour résumer brièvement, elle encourage une approche basée sur le risque pour identifier et évaluer les aspects critiques des processus de production. Cela mène donc à se focaliser sur les étapes du processus qui pourraient avoir un impact significatif sur la qualité du produit final et les passer en priorité. Quant à la documentation, la directive souligne l'importance d'une documentation appropriée tout au long du processus de validation, y compris la justification des approches et des méthodes choisies. On aborde ici la nécessité de développer des protocoles de validation détaillés qui décrivent comment la validation sera effectuée, les critères de réussite, et comment les résultats seront documentés.

Enfin les dernières mises à jour traitent de l'importance et de la nécessité de revalider les procédés après des changements importants, tels que des modifications d'équipement ou de procédure, ainsi que l'importance du choix des critères de performance mis en place pour garantir la qualité du produit final. Il est important de noter que ces principes ont été développés en 1987, et depuis lors, d'autres directives et lignes directrices plus spécifiques ont été publiées pour aborder des aspects particuliers de la validation des procédés dans l'industrie pharmaceutique.

En Europe, ce n'est qu'en 1998 qu'une nouvelle annexe (annexe 15) traitant des principes de base et l'application de la qualification et de la validation sont décrits.

Ce document comprend des recommandations individuelles sur quatre sujets relatifs à qualification des équipements et validation des procédés dans la fabrication.

Cette annexe nommée au départ « VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION », a été mise à jour deux fois depuis sa première publication, en 2001 et en 2015 et se nomme désormais « Qualification and Validation » depuis 2001.

La dernière mise à jour en 2015 a été motivée par un environnement de fabrication et de réglementation qui a considérablement évolué depuis sa dernière mise à jour en 2001.

Pour refléter ce nouvel environnement, cette révision de l'annexe 15 tient compte des recommandations suivantes ayant vu le jour après 2001 :

- EudraLex, volume 4
- L'annexe 11
- Les ICH Q8, Q9, Q10 et Q11
- Recommandations QWP sur la validation des processus
- Les derniers changements dans les équipements et technologies de fabrication.

Elle va notamment ajouter deux points importants, elle englobe cette fois-ci toute la durée de vie du médicament soit de son développement à sa commercialisation, tandis qu'avant la notion de validation et qualification concernait globalement les médicaments commercialisés. Le document fait des

recommandations sur la conception d'un équipement ou la création d'un nouveau procédé, mais la nouveauté demeure surtout sur l'accent mis pour la qualification et la vérification continue du procédé tout au long de la durée de vie de l'équipement ou du procédé.

Aujourd'hui, ces réglementations constituent un pilier essentiel du secteur, encadrant chaque étape du processus de qualification. Examinons à présent les principales normes et directives actuellement en vigueur.

2.2 Base réglementaire en vigueur

L'industrie pharmaceutique est étroitement encadrée par une série de réglementations et de textes visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Ces réglementations, émises par des organismes de réglementation tels que la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ou l'Agence européenne des médicaments (EMA), établissent des normes strictes pour toutes les phases du cycle de vie des produits pharmaceutiques, de la recherche et du développement à la fabrication, la distribution et l'utilisation clinique. Ces textes définissent les bonnes pratiques, les critères de qualité, les exigences en matière de documentation, et les processus de réglementation pour assurer la conformité et la sécurité des médicaments sur le marché. [6]

Pour s'assurer de la qualité des produits, l'Assurance Qualité se base sur des référentiels réglementaires et normatifs.

Les termes "réglementaire" et "normatif" sont souvent utilisés dans le contexte de la conformité aux règles et aux standards, mais ils ont des significations légèrement différentes.

Le terme "réglementaire" se réfère à ce qui est établi par des règlements, des lois ou des autorités gouvernementales. Les réglementations sont des normes édictées par les organismes de régulation officiels.

Les réglementations sont contraignantes et ont force de loi. Elles sont émises par des autorités gouvernementales ou des organismes de régulation pour encadrer des secteurs spécifiques, tels que l'industrie pharmaceutique, la finance, la santé, etc.

Par exemple, les règlements de la FDA (Food and Drug Administration) pour l'industrie pharmaceutique ou les règles BPF sont des exemples de réglementations.

Tandis que le terme "normatif" est lié à l'établissement de normes, qui sont des critères établis par des organismes de normalisation indépendants ou des comités techniques.

Les normes ne sont pas nécessairement contraignantes sur le plan juridique, mais elles fournissent des spécifications techniques, des lignes directrices ou des meilleures pratiques dans un domaine particulier. Un exemple très parlant de règles normatives, sont les normes ISO (Organisation internationale de normalisation) dans divers secteurs, comme l'ISO 9001 pour la gestion de la qualité.

En résumé, ce qui est réglementaire est souvent lié à des exigences légales et obligatoires émises par des autorités gouvernementales, tandis que ce qui est normatif se rapporte à des normes volontaires et des spécifications techniques établies par des organismes de normalisation visant à uniformiser les pratiques à l'international. Les deux sont importants et complémentaires afin de garantir la qualité, la sécurité et la conformité dans différents secteurs d'activité.

2.2.1 CE et EMA

La Commission européenne a été créée en 1958 avec la signature du Traité de Rome, qui établissait la Communauté économique européenne (CEE). La Commission est l'une des principales institutions de l'Union européenne (UE) et a été conçue pour être le moteur de l'intégration européenne en proposant des politiques et des législations et en veillant à leur mise en œuvre. Depuis lors, la Commission a évolué et son rôle s'est étendu, couvrant une gamme étendue de domaines politiques, y compris la régulation des médicaments.

Bien que la majeure partie du processus d'évaluation des médicaments soit effectuée par l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Commission européenne intervient à plusieurs étapes clés du processus réglementaire.

Elle détient un pouvoir d'approbation finale, après avoir reçu une recommandation positive du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA, la Commission européenne a le pouvoir d'approuver la mise sur le marché des médicaments dans l'ensemble de l'UE. Cette approbation est nécessaire pour que le médicament soit légalement commercialisé dans tous les États membres de l'UE.

Elle détient également le pouvoir de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) qui autorisent la commercialisation d'un médicament spécifique dans toute l'UE.

La Commission européenne participe à la surveillance continue de la sécurité des médicaments une fois qu'ils sont sur le marché et peut également réviser les procédures d'AMM, notamment en cas de désaccord avec les recommandations de l'EMA.

Au niveau européen nous avons également l'EMA ou Agence européenne des médicaments, elle a été créée en 1995. La création de cette agence fait partie d'une série d'initiatives visant à renforcer la coordination et l'harmonisation des réglementations pharmaceutiques au sein de l'Union européenne (UE).

Avant la création de l'EMA, chaque pays de l'union européenne avait ses propres procédures d'autorisation des médicaments, ce qui entraînait des délais inégaux pour l'accès aux nouveaux médicaments sur le marché européen. L'objectif était donc de centraliser l'évaluation des médicaments au niveau européen, de rationaliser les procédures et d'assurer une approche cohérente à travers tous les États membres.

Voici quelques éléments clés concernant le rôle de l'EMA dans le cycle de vie du médicament :

- Agit en amont de la mise sur le marché en facilitant le développement et l'accès aux médicaments grâce à l'harmonisation mise en place entre tous les pays membres de l'union européenne ainsi qu'en évaluant les demandes d'autorisation de mise sur le marché
- Agit après la commercialisation du médicament en contrôlant la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie (pharmacovigilance) et en fournissant des informations sur les médicaments aux professionnels de santé et aux patients

Le “Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions” est un document officiel créé par l'EMA en novembre 2016

C'est une ligne directrice européenne en conformité avec les recommandations ICH, il aborde les différents types de qualification, validation et fournit également les définitions de chaque type d'approche à la fin du document.

La documentation nécessaire au bon déroulement du projet de qualification et/ ou validation ainsi que les détails de cette approche n'est réellement détaillée que dans l'annexe 15 des BPF européennes. [7]

2.2.2 Gmp européennes

C'est dans l'annexe 15 que les principes de qualification et de validation des installations et des procédés pharmaceutiques sont détaillés.

Le principe décrit dans cette annexe stipule que tout aspect critique de l'opération ou de l'équipement nécessite de mettre en place une qualification ou une validation tout au long du cycle de vie du médicament afin d'assurer l'absence d'un impact qualité sur le produit fini.

L'annexe détaille les étapes nécessaires afin de pouvoir planifier et mener à bien une qualification.

Tout démarre dans la partie 1 de l'annexe avec une planification optimale des opérations de qualification et validation, ces opérations doivent être effectués et dirigés par un personnel compétent et tout en suivant les procédures en vigueur (celles dictés par l'annexe 15). Tous les éléments du programme doivent selon cette annexe être listés et détaillés dans un document avec un plan directeur de validation.

Dans la partie 2 l'annexe liste également la documentation nécessaire pour la mise en place de ce type de projet, ainsi que l'importance de chacun d'eux. La documentation est gérée par le système qualité qui approuve et/ou autorise le passage aux étapes suivantes (libération formelle de l'assurance qualité).

La partie 3 de cette annexe détaille enfin les étapes de la qualification pour les installations et les systèmes informatiques, les étapes comprennent la création d'un cahier des charges également appelé URS (User Requirements Specification), c'est un document qui définit les besoins et attentes des utilisateurs pour un système ou un équipement spécifique. La qualification de conception (QC) est la phase de qualification qui consiste à vérifier et documenter que la conception de l'élément répond aux exigences spécifiées et aux standards réglementaires avant son installation et son utilisation, cette étape n'est pas toujours nécessaire car si l'équipement ou le système est déjà connu par l'entreprise et que le changement se fait entre deux éléments qui sont semblables, cette étape peut être sautée. Nous avons ensuite la FAT (Factory acceptance test) faite chez le fournisseur et la SAT (Site acceptance test) faite sur place, ce sont des évaluations de l'équipement pour vérifier qu'il répond au cahier de charge prédéfini.

Enfin suivent la qualification d'Installation (QI), la QO (Qualification Opérationnelle) et la QP (Qualification de Performance).

Dans le cadre d'une qualification d'un nouvel équipement pouvant avoir un impact sur la qualité du produit fini, il faut valider les procédés de production sur ce nouvel équipement, cette étape est souvent réalisée en concomitance avec la qualification de performance.

Enfin les autres parties abordent les différents types de validations (prospective, rétrospective concurrente ou revalidation) ainsi que la validation de nettoyage et le contrôle des changements (change control).

L'annexe 15 des BPF européennes est un cadre complet pour la qualification, la validation des équipements, systèmes et procédés pharmaceutiques. En respectant ces directives, les entreprises peuvent garantir la qualité et la sécurité de leurs produits, tout en assurant la conformité réglementaire et en minimisant les risques de défaillance des équipements et de variabilité des produits. [10]

L'Annexe 11 quant à elle, concerne toute forme de systèmes informatisés utilisés dans le cadre pharmaceutique et relevant des BPF. Pour les utiliser dans le cadre réglementaire les BPF exigent que le système soit validé et l'équipement informatique qualifié. En plus d'un guide sur la gestion de projet de validation d'un système informatique, l'annexe aborde la phase opérationnelle de la validation (données, stockage, traçabilité, sorties imprimés et la maîtrise du changement). Une analyse de risque est réalisée entre autres, elle prend en compte la sécurité du patient, l'assurance de la qualité du service fourni, ainsi que la maîtrise du processus.

Cependant, il est également crucial de considérer les directives de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, qui établissent des normes similaires mais avec des nuances spécifiques en matière de qualification et de validation. Passons maintenant à une analyse des exigences de qualification selon les directives de la FDA pour comprendre comment elles se comparent et se complètent aux BPF européennes. [8]

2.2.3 FDA

La Food and Drug Administration (FDA) est une agence du gouvernement des États-Unis qui relève du département de la Santé et des Services sociaux.

La FDA examine et évalue les données fournies par les fabricants pour approuver la mise sur le marché de nouveaux médicaments et dispositifs médicaux, et continue de surveiller la sécurité des produits après leur mise sur le marché.

Le document officiel est le « Guidance for Industry Process Validation : General Principles and Practices » qui est équivalent à l'annexe 15 des BPF, il couvre les principes généraux et les pratiques de validation des procédés, c'est un document de référence comprendre les attentes de la FDA en matière de qualification et de validation.

2.2.4 ANSM

L'ANSM, ou Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, est une agence gouvernementale française créée en 2012, elle est située à Saint-Denis en Île-de-France.

L'ANSM a pour mission principale de garantir la sécurité des produits de santé destinés aux patients français. Elle supervise l'ensemble du cycle de vie des médicaments, dispositifs médicaux, produits biologiques, et produits cosmétiques en assurant leur évaluation, leur autorisation de mise sur le marché, et leur suivi post-commercialisation. En outre, l'ANSM mène des inspections régulières des sites de fabrication pour assurer la conformité aux normes de qualité et de sécurité. En effet lors des inspections l'agence contrôle systématiquement la qualification des équipements à travers la documentation ainsi que la validation des procédés pour garantir la conformité aux BPF.

Elle intervient également dans la gestion des risques liés à l'utilisation des produits de santé, prend des mesures réglementaires en cas de besoin, et communique de manière transparente avec les professionnels de la santé et le public pour promouvoir une utilisation sûre et efficace des produits de santé en France.

2.3 Les recommandations

2.3.1 ICH

Les ICH (International conference for harmonisation) émettent des lignes directrices non opposables, mais recommandées, qui peuvent être incorporées dans des textes opposables tels que les BPF (Bonnes

Pratiques de Fabrication) pour renforcer les normes obligatoires et promouvoir l'harmonisation internationale. [5]

Ces ICH sont eux-mêmes subdivisés en 4 parties : Qualité, efficacité, sécurité et une partie mixte englobant les sujets non concernés par les trois autres parties.

Ces ICH couvrent divers aspects de la recherche, du développement, de la fabrication et de la surveillance des médicaments. Ces directives comprennent des lignes directrices sur la conception des essais cliniques, la sécurité des médicaments, la qualité pharmaceutique, les données non cliniques, la pharmacovigilance, entre autres.

L'objectif principal de l'ICH est de faciliter l'enregistrement et la commercialisation de médicaments de haute qualité, tout en garantissant la sécurité et l'efficacité des médicaments pour les patients. Les lignes directrices de l'ICH sont largement adoptées à l'échelle internationale et sont souvent utilisées comme référence par les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique.

Quelques directives de l'ICH qui peuvent être pertinentes dans le contexte des BPF, et sont même cités dedans :

- ICH Q7A GMP pour les principes actifs : Cette directive fournit des orientations sur les bonnes pratiques de fabrication pour les principes actifs utilisés dans la fabrication des médicaments.
- ICH Q8(R2) Développement pharmaceutique : Cette directive aborde les principes et les éléments à considérer dans le développement pharmaceutique, y compris la qualité du produit, les critères de conception, la gestion des risques et la validation des procédés.
- ICH Q9 Gestion du risque de qualité : Cette directive traite de l'approche de gestion des risques appliquée à la qualité pharmaceutique, y compris l'identification, l'évaluation et le contrôle des risques dans le cadre des opérations de fabrication.
- ICH Q10 Système de gestion de la qualité pharmaceutique : Cette directive fournit des orientations sur la mise en place d'un système de gestion de la qualité pharmaceutique axé sur la continuité de l'amélioration, l'assurance de la qualité et la gestion des risques.

2.3.2 ISPE

L'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) joue un rôle clé dans la qualification des équipements pharmaceutiques. Les « GAMP » qui sont les lignes directrices de l'ISPE fournissent un cadre structuré pour la qualification, assurant que les équipements répondent aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité requises.

C'est un guide méthodologique et pratique qui complète les informations fournies dans les annexes 11 et 15 des GMP, mais ne fait pas partie des normes et standards obligatoires.

Il adopte une approche basée sur les risques, où l'évaluation des risques (Risk analysis) joue un rôle important pour déterminer l'envergure de validation à réaliser et les risques liés à une mauvaise gestion

du projet. Le guide couvre toutes les phases du cycle de vie d'un système, depuis la conception initiale jusqu'à la fin d'utilisation du système, en incluant les étapes de spécification, de test et de maintenance. En appliquant les recommandations du GAMP (Good Automated Manufacturing Practice), les entreprises peuvent assurer la fiabilité et l'efficacité de leurs systèmes automatisés, tout en restant conformes aux réglementations et normes obligatoires.

Après avoir examiné la réglementation stricte entourant la qualification des équipements et la validation des procédés pharmaceutiques liés, il est essentiel de comprendre comment est mis en œuvre un projet de qualification d'un nouvel équipement au sein d'une entreprise pharmaceutique.

3 La qualification

3.1 Objectifs et enjeux de la qualification

3.1.1 Aspect Qualité

L'aspect qualité de la qualification est primordial pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits. Une bonne qualification de l'équipement assure qu'il fonctionne conformément aux spécifications réglementaires qu'on a abordées dans les paragraphes précédents. Cela inclut des vérifications de la performance, de la fiabilité et de la reproductibilité des procédés de production et de la machine. En qualifiant correctement l'équipement, on minimise les risques de problèmes machines pouvant compromettre la qualité du produit et mettre en danger la santé des patients.

De plus, une qualification efficace renforce la traçabilité et la gestion des risques, facilitant l'identification précoce des problèmes potentiels et la mise en œuvre de mesures correctives appropriées (gestion de déviation lors de la qualification et mise en place de CAPAs). Cela accroît la confiance des parties prenantes, y compris les autorités de régulation et les investisseurs, dans la capacité de l'entreprise à produire de façon régulière et qualitative.

3.1.2 Aspect économique

Il est essentiel lors de la rédaction du cahier de charge de l'équipement à remplacer d'être sûr d'aborder le sujet sur la rentabilité de la ligne sur le long terme.

En effet, une machine mal conçue peut vite engendrer des coûts supplémentaires si les éléments qui la composent sont surdimensionnés (consommation augmentée).

De plus la machine doit prouver une rentabilité vis-à-vis de la somme investie pour sa mise en place, pour se faire la cadence de production de la ligne est un élément essentiel à prendre en compte car s'il est augmenté cela permet de produire plus en une quantité de temps égale à l'équipement précédent.

De même le rendement défini comme le ratio entre la quantité de produit engagée dans le procédé de remplissage et la quantité obtenue de produit fini est un indicateur très important afin d'estimer la performance de la machine (pertes de matières dues à la non-reproductibilité du procédé de remplissage). Un mauvais rendement peut témoigner d'un mauvais réglage de la machine engendrant des rejets excessifs de la machine en cours de procédé ou une fuite de produit due à une mauvaise conception (éléments non adaptés au produit).

Le rendement ajouté à la cadence de production est donc un bel indicateur de performance de la nouvelle machine, l'idéal étant d'allier une cadence élevée à un rendement élevé.

Les enjeux économiques et qualitatifs de la qualification d'un nouvel équipement dans une entreprise pharmaceutique sont étroitement liés et doivent être abordés de manière holistique. Afin de mieux comprendre ces enjeux, il est essentiel de voir en détail les différentes phases de la qualification, chacune jouant un rôle clé dans l'assurance de la performance et de la fiabilité de l'équipement.

3.2 Les différentes phases de la qualification

Avant tout un dossier de qualification doit être mis en place. Un dossier de qualification est constitué d'une analyse de risque, de protocoles de test, comptes rendus de tests, les résultats des tests ainsi que leurs conclusions.

Les protocoles de qualification définissent les objectifs, le planning et l'identification des points à qualifier en fonction de l'analyse de risque réalisée au préalable, le but étant de sécuriser les points identifiés comme ayant un impact sur la qualité du produit fabriqué.

Tout protocole de qualification doit être développé et approuvé avant que les tests de qualification ne commencent.

Ils se composent globalement de la même façon et possèdent le plan suivant :

- Sommaire du dossier de qualification de l'équipement.
- Planning d'installation et de validation de l'équipement concerné.
- Plans.
- Découpage matriciel en systèmes, sous-systèmes et équipements.
- Protocole et rapport de qualification d'installation.
- Protocole et rapport de qualification opérationnelle.
- Protocole et rapport de qualification de performance.
- Documentation technique du ou des fournisseurs.

La qualification des équipements est un processus crucial pour garantir la fiabilité et la performance des équipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Il suit un ensemble d'étapes méthodiques, allant

de l'analyse des spécifications à la documentation des résultats, afin d'assurer que les équipements répondent aux normes de qualité requises pour la production de médicaments sûrs et de haute qualité.[9]

3.2.1 Le cycle en V

Le processus de qualification (V-modèle) est mis en œuvre dans le cadre du projet d'investissement de la nouvelle ligne de production.

Le V-Model tire son nom de sa forme en "V", qui représente graphiquement le processus de validation et la relation avec les spécifications et les tests. Ce modèle est illustré ci-dessous :



Figure 1: Cycle en V utilisé pour les étapes de conception et de validation dans l'industrie pharmaceutique tiré du blog Nalys (nalys-group.com) *Le cycle V dans le monde pharmaceutique | Nalys (nalys-group.com)*

En haut à gauche du "V", on trouve les étapes de spécifications. C'est à ce stade que les exigences de l'équipement vis-à-vis des spécifications, des normes ou des besoins du client à valider sont recueillies, documentées et formalisées.

Ces spécifications se trouvent dans l'URS (User Requirements Specification) autrement appelé cahier des charges utilisateur, ce document décrit les besoins utilisateurs, les spécifications attendues, les exigences (qualité, sécurité, réglementaire, productivité, maintenance et formation). Les URS doivent être un point de référence tout au long du cycle de qualification, ils sont rédigés par le chef du projet mais également approuvés par l'assurance qualité et l'utilisateur.

Dans le cadre d'un projet, ce document a pour objectif de décrire l'ensemble des besoins liés à l'achat du nouvel équipement et de préciser les caractéristiques demandées par l'acheteur.

Des besoins sont formulés dans cet URS sous forme de tableau, ces besoins peuvent autant concerner les locaux, la sécurité d'utilisation de l'équipement, des concepts techniques, les locaux ou encore la documentation liée à l'équipement.

A chaque besoin correspond un numéro. Cela permet de faire suivre l'avancement et de retracer ces mêmes besoins qui apparaissent dans d'autres documents.

Sur la branche descendante de gauche on trouve les étapes de conception, elles font référence à l'étape où les spécifications et les exigences recueillies lors de l'analyse des besoins sont transformées en un plan détaillé pour le développement du projet.

Ici, les spécifications sont traduites en une conception détaillée du système ou de l'équipement à valider. Cette étape fait référence à la qualification de conception (QC). Elle implique la création de schémas techniques, de plans de développement et de toutes les informations nécessaires pour construire ou mettre en place le système.

Lorsqu'un équipement est remplacé par un modèle quasiment identique, la phase de qualification de conception (QC) n'est généralement pas réalisée, car les spécifications techniques et les principes de fonctionnement de base restent inchangés.

Au bas du "V", on atteint l'étape de construction ou de configuration, c'est là que le système ou l'équipement est effectivement construit, configuré ou installé en fonction de la conception établie précédemment. Ici cela correspond à l'installation des équipements ou de la ligne de production.

Enfin après la construction, le processus remonte la branche droite du "V". À ce stade, des tests sont effectués pour vérifier que l'équipement fonctionne correctement et répond aux exigences établies au départ. [4]

Parmi ces tests on retrouve la :

- **Qualification d'Installation (QI) :**

La QI est la première phase du processus de qualification. Elle vise à s'assurer que le système est correctement installé selon les spécifications prévues. Pendant cette phase, les tests d'installation sont effectués pour vérifier que tous les composants matériels et logiciels ont été installés correctement et qu'ils fonctionnent conformément aux recommandations du fabricant. La QI permet de s'assurer que le système est prêt à être utilisé pour les prochaines étapes de qualification. La QI inclut souvent également la métrologie et souvent le fournisseur met à disposition de la documentation technique comme des documents pour l'utilisateur ou encore schémas électriques.

Le protocole QI sera donc rédigé, approuvé puis exécuté afin de fournir les preuves documentées que l'installation a été installée conformément aux exigences des spécifications de conception. Voici quelques points notamment vérifiés :

- Une documentation disponible (contractuelle, technique, ...).
- La conformité du dossier technique.
- La conformité de l'installation par rapport aux plans.
- Repérage de tous les instruments, équipements, pièces spéciales, tuyauteries, accessoires en ligne, etc. conformément aux schémas.
- Bon montage des équipements.
- La conformité de l'installation par rapport aux schémas électriques et pneumatiques.

- La conformité des matériaux de construction en contact avec le(s) produit(s).
- La conformité métrologique des instruments de mesure.
- La vérification des tuyauteries.

Un rapport de QI sera rédigé et approuvé en résumant les résultats obtenus et les non-conformités observées, si tel est le cas elles feront l'objet d'un rapport de déviation et les mesures correctives devront être définies et suivies dans ce rapport.

Si les déviations sont traitées et clôturées, le passage en Qualification Operationnelle est autorisé.

Lorsqu'une déviation est encore ouverte à ce stade, il est tout de même possible de passer à l'étape suivante de la qualification qui est la QO (qualification Operationnelle).

- **Qualification Opérationnelle (QO) :**

La QO est la deuxième phase du processus de qualification. Cette étape est une vérification documentée selon laquelle l'équipement fonctionne conformément aux spécifications de gamme de fonctionnement établies pour le fonctionnement de l'équipement (test unitaire).

En Qualification Opérationnelle, les tests unitaires sont utilisés pour évaluer individuellement chaque fonction de l'équipement. L'objectif est de vérifier sa conformité aux spécifications. Ces tests incluent la simulation d'erreurs pour s'assurer que l'équipement peut détecter et réagir correctement à divers scénarios anormaux. Cela garantit que l'équipement fonctionne de manière fiable, contribuant ainsi à la qualité de la production.

Elle se concentre sur les aspects opérationnels du système. Les tests opérationnels sont réalisés pour s'assurer que le système est capable d'effectuer les tâches attendues et qu'il répond aux exigences opérationnelles définies.

De même que pour la QI, un rapport de QO est rédigé et approuvé en résumant les résultats obtenus et les non-conformités observées, si tel est le cas elles feront l'objet d'un rapport de déviation et les mesures correctives devront être définies et suivies dans ce rapport.

Si les déviations sont traitées (investigation terminée et origine du problème déterminé) et clôturées le passage en QP est autorisé par l'Assurance Qualité. Cependant si elles sont encore ouvertes avant le passage en QP, des restrictions d'usage sont mises en place et dans le pire des cas le passage n'est pas autorisé.

La fin de cette étape (QO) va permettre de mettre en place une partie de la documentation de la ligne, on retrouve par exemple les modes opératoires de nettoyage ou/et maintenance, une méthode de formation pour les opérateurs allant travailler sur la ligne, ou encore un programme de maintenance préventive.

- **Qualification de Performance (QP) :**

La QP vise à évaluer les performances du système dans des conditions réelles ou simulées. Les tests de performance mesurent et vérifient si le système atteint les niveaux de performance attendus. Cela inclut des essais pour évaluer les débits, les temps de réponse, les capacités de charge, les temps de cycle, etc.

L'objectif est de déterminer si le système répond aux exigences de performances établies lors de la conception.



Figure 2: Etapes de la qualification

Pour chaque étape de qualification, les tests réalisés sont formalisés dans une fiche de test et les résultats dans un document appelé la libération. La libération regroupe également les déviations et éventuels commentaires rencontrés lors de la réalisation de ce test.

Une fois ces étapes de qualification réalisés et validés dans la libération, un rapport de qualification regroupant tous les résultats et les problèmes rencontrés lors de chaque étape est rédigé. Lorsque ce rapport est validé par l'assurance qualité, l'équipement obtient le statut de qualifié et peut être utilisé en routine.[11]

Après avoir exploré en détail les concepts de Qualification, abordons maintenant les résultats obtenus à chaque étape de qualification qui ont été réalisés sur la ligne de remplissage de suppositoires S2. Ces résultats fourniront un aperçu concret de la performance de l'équipement et de son adéquation à la production de suppositoires de haute qualité, tout en démontrant l'importance de ces étapes.

4 Qualification d'une nouvelle ligne de remplissage de suppositoires S2

Afin de valider un nouveau procédé de production avec des nouveaux équipements, il faut qualifier chaque équipement en fonction des besoins attendus.

Dans le cadre de la présentation du projet de remplacement d'une ligne entière de production, on prendra comme exemple la qualification de la remplisseuse de la nouvelle ligne de production de suppositoires S2.

4.1 Présentation de la nouvelle ligne de suppositoires

Afin de pérenniser la production de suppositoires en blister aluminium, un remplacement de la ligne de remplissage a été réalisé. Le remplacement de la ligne a été motivé par un besoin d'amélioration de la qualité des suppositoires d'un point de vue esthétique et un gain de productivité.

4.1.1 Définition d'un suppositoire

À température ambiante, il est généralement solide, mais il se ramollit et se dissout à la température corporelle, libérant ainsi le principe actif qu'il contient pour une action locale ou systémique. Sa composition inclut une base, souvent constituée de substances grasses comme le beurre de cacao ou de substances hydrosolubles comme la glycérine, les huiles végétales hydrogénées et les esters d'acides gras et de polyéthylène-glycols (PEG). A laquelle se rajoutent un ou plusieurs principes actifs.



Figure 3: Illustration d'un suppositoire issue du site web www.cofpack.com

Destinés à une administration par voie rectale, les suppositoires peuvent offrir une action locale, comme dans le traitement des hémorroïdes, ou une action systémique, en permettant l'absorption du médicament par la muqueuse rectale pour traiter des conditions telles que la douleur ou la fièvre. Les exigences de la pharmacopée assurent que les composants des suppositoires sont de haute pureté et sécurité, et qu'ils libèrent le principe actif de manière efficace et contrôlée.

Le suppositoire est formé essentiellement de deux composants : la partie active qui contient un ou plusieurs agents actifs (PA), ceux-ci étant dispersés ou dissous dans ce qu'on nomme la partie passive, appelées les excipients.

Les suppositoires présentent plusieurs avantages, notamment en évitant la dégradation des médicaments par les sucs gastro-intestinaux, permettant une absorption rapide et efficace, et étant adaptés aux patients incapables de prendre des médicaments par voie orale, tels que les enfants, les personnes âgées ou les patients comateux.

En résumé, le suppositoire est une forme médicamenteuse rigoureusement formulée et contrôlée, offrant une alternative efficace pour l'administration de certains médicaments.

4.1.2 Ligne de remplissage des suppositoires (conditionnement primaire)

La ligne SARONG 2 produit des suppositoires conditionnés dans des alvéoles en aluminium et en PVC.



Figure 4: Schéma des différentes parties composant la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

Comme le montre la figure 4, la ligne peut être décomposée en 3 parties que l'on appellera partie A, B et C.

La partie A de la remplisseuse comprend le pupitre de contrôle qui permet le démarrage et gestion des différentes parties de la ligne ainsi que la lecture des paramètres de l'appareil pour les IPC (In Process Controls), comme la température, la cadence ou le volume de remplissage.

Il comprend également une unité de support des rouleaux qui vont servir au formage des alvéoles. L'alvéole de remplissage est formée par le scellage de deux feuilles d'aluminium ou de PVC provenant de deux rouleaux différents, l'un qui est neutre et l'autre qui est imprimé avec les mentions du pays correspondant.



Figure 5: Unité de support des rouleaux la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

Afin de former les alvéoles, les bandes issues des rouleaux qu'on voit dans la figure 5 sont tiré à l'aide pincettes jusqu'à la station de thermoformage, où se trouve un moule chauffé qui donnera la forme aux futures alvéoles.



Figure 6: Etirage des feuilles d'aluminium sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue



Figure 7: Station de formage des alvéoles sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

Les bandes thermoformées sont avancées ensuite jusqu'à la station de soufflage à chaud qui va terminer l'étape de création des alvéoles. Une fois l'alvéole formé et scellée par le bas, c'est le moment de les remplir à l'aide d'une pompe doseuse qui va injecter à l'aide d'aiguilles une quantité précise de produit (préalablement programmé dans le système).



Figure 8: Aiguilles de remplissage de la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

Le produit fini se trouve dans une cuve de stockage à double enveloppe permettant de garder le produit à bonne température et éviter qu'il se solidifie, mais également pour le garder homogène.

Le produit sort de la cuve à l'aide d'une pompe moineau via un tuyau qui achemine le produit jusqu'à la pompe doseuse qui distribue le produit dans les aiguilles de remplissage.

Dans le cas d'une suspension, on place en plus une trémie entre la cuve et la pompe doseuse, cela permet de garder le produit en circulation et d'éviter la sédimentation.

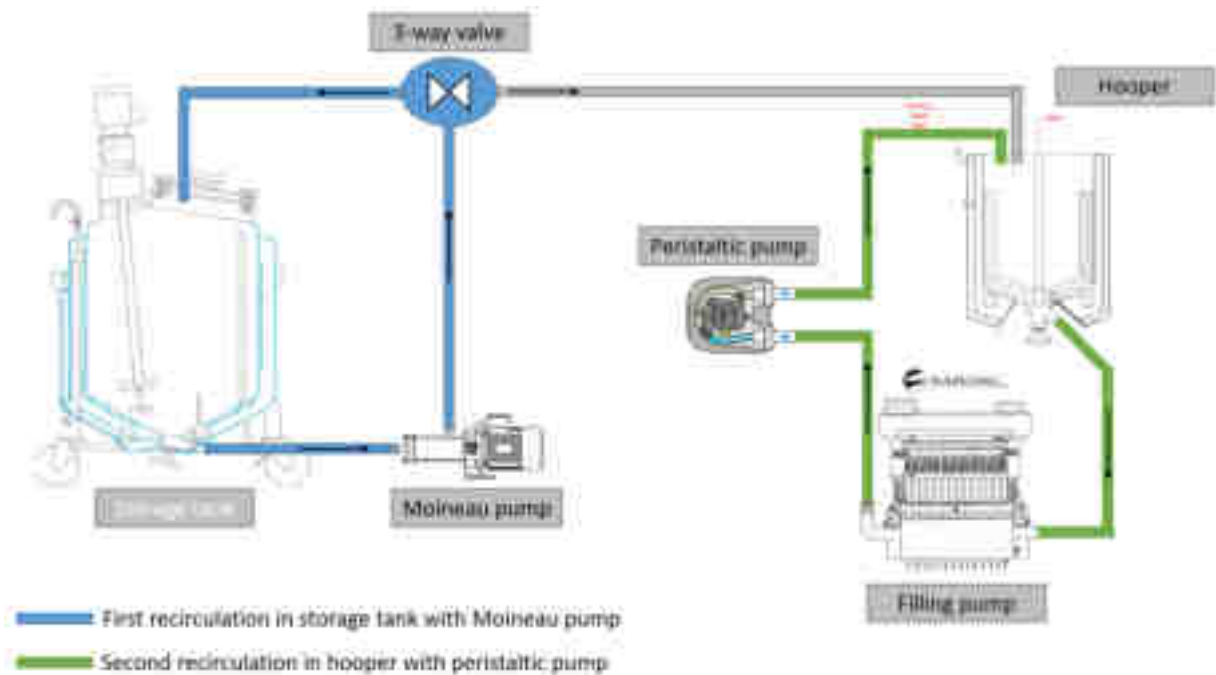


Figure 9 : Schéma de circulation du produit entre la cuve de stockage, la trémie et les aiguilles de remplissage de la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue issu du dossier de lot.

La partie B est composée des 4 frigos permettant le refroidissement et la solidification des bandes de suppositoires. La température est spécifique à chaque frigo et est réglée en fonction de la température des suppositoires entrants.



Figure 10 : Frigos de la ligne de remplissage S2 de la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

Enfin dans la partie C, la bande de suppositoires solides sort des frigos, et elle est guidée par des roulettes jusqu'au bloc de scellage de la partie supérieure des suppositoires. Nous avons ensuite une série d'opérations qui se font dans cet ordre :

- Scellage et prédécoupe de la bande de suppositoires
- Embossage des mentions variables
- Ajustement de la taille de la bande par découpe supérieure.

Une fois le suppositoire entièrement solidifié dans son alvéole d'aluminium scellé et identifié par les mentions variables, la bande de suppositoires passe du côté du conditionnement afin d'être découpée et enfin conditionné dans des boites.

4.1.3 Les contrôles en cours de production (IPC)

Les IPC (In-Process Controls ou contrôles en cours de production) sont des tests et des contrôles effectués pendant le procédé de fabrication, remplissage et conditionnement final des produits pharmaceutiques. Ils sont conçus pour surveiller et ajuster le procédé de production afin de garantir que le produit final répond aux spécifications de qualité prédéfinies.

Nous avons les IPC de démarrage de production qui incluent des vérifications initiales telles que le calibrage de l'équipement, la validation des paramètres de température et de dosage, ainsi que des tests de conformité des suppositoires obtenus, cela permet de s'assurer que les paramètres indiqués par le dossier de lot sont bien respectés, permettant ainsi d'avoir un bon démarrage.

Au milieu de la production, des IPC réguliers sont effectués pour surveiller la stabilité des paramètres critiques. Ces IPC impliquent une surveillance continue (tous les 30 ou 60 minutes) des paramètres critiques de production. Lors du conditionnement primaire des suppositoires, il est essentiel de suivre et de vérifier les paramètres suivants : masse du suppositoire, aspect du suppositoire, étanchéité de l'alvéole, aspect des mentions variables.

Enfin, les IPC de fin de production consistent à réaliser des contrôles finaux pour s'assurer que les suppositoires remplis répondent aux spécifications de qualité.

Ces trois types d'IPC permettent d'encadrer la production et d'assurer à tout moment la conformité d'une partie de la production en cas de problème. Ces étapes de contrôles rigoureux permettent de garantir que chaque suppositoire est conforme aux normes de sécurité et d'efficacité, tout en minimisant les risques de rejet ou de rappel de produit.

4.1.3.1 Test d'étanchéité au bleu de méthylène

L'étanchéité est réalisée par un test au bain contenant du bleu de méthylène. Le principe du test consiste en l'introduction de 4 plaquettes de suppositoires placées dans un bain contenant une solution colorée au bleu de méthylène. Le contenant est fermé et le vide est ensuite créé pendant un certain temps, puis cassé brutalement pour vérifier s'il y a des fuites. Si à la fin du test les plaquettes sorties contiennent des suppositoires tâchés de bleu, les plaquettes sont considérées comme non étanches.



Figure 11 : Bain au bleu de méthylène utilisé pour les IPC faits sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

4.1.3.2 Test d'uniformité de masse

Un contrôle d'uniformité de masse est réalisé afin de s'assurer de la conformité et reproductibilité de la pompe doseuse qui injecte le produit dans les alvéoles dans la station de remplissage.

D'un côté, nous avons le test de contrôle unitaire de masse, le but des contrôles de poids unitaire est d'affirmer grâce à des calculs statistiques, que le lot entier de suppositoires est de masse homogène et répond aux spécifications enregistrées, comme l'indique le nom on pèse unitairement 14 suppositoires avec une balance sur marbre. La balance calcule une masse moyenne qui doit être comprise dans les spécifications indiqués dans le dossier de lot.



Figure 12: Balance sur marbre utilisé pour le test des poids unitaires faits sur la ligne de remplissage S2 de l'unité de production 2 à Delpharm Huningue

Le but des contrôles de poids net est de surveiller avec une plus grande fréquence l'évolution des poids moyens sans devoir réaliser systématiquement le contrôle de poids unitaire (contrôle plus lourd et destructif). Ils permettent de suivre l'évolution du procédé de remplissage et ils sont réalisés toutes les 30 minutes contrairement aux tests unitaires qui eux sont faits toutes les heures.

Le test consiste en la pesée de 30 suppositoires simultanément sur une balance de paillasse connectée à des intégrateurs, permettant de réaliser des calculs statistiques.

Les valeurs obtenues pour les masses unitaires ainsi que les moyennes et l'écart type doivent être dans les spécifications données dans le dossier de lot. Dans le cas où l'une ou plusieurs valeurs ne sont pas

conformes des actions au niveau de la remplisseuse peuvent être mises en place afin de corriger la masse.

4.1.3.3 Paramètres du process

Lors des contrôles en cours de production (IPC) nous surveillons et enregistrons également plusieurs paramètres critiques pour garantir la qualité du produit. Ces paramètres incluent la température de la cuve intermédiaire, essentielle pour maintenir la stabilité du produit, ainsi que la température de la pompe de dosage, qui influence la précision et la consistance du dosage.

Nous contrôlons également la température des frigos n°1 et n°2. Le mélange dans la cuve intermédiaire est vérifié pour garantir une homogénéité adéquate. En plus des conditions environnementales, nous nous assurons de la lisibilité et de la conformité des impressions sur les emballages, et nous inspectons l'aspect visuel ainsi que la prédécoupe des produits pour détecter toute anomalie qui pourrait affecter leur déconditionnement.

4.2 Résultats de la qualification

4.2.1 Qualification de conception

Pour chaque besoin de conception critique identifié lors de l'analyse de risque, une preuve de la conformité est documentée dans la libération QC.

Parmi ces besoins, on compte notamment les spécificités attendues en termes de plans de l'installation et de fonctionnement du logiciel de pilotage de la ligne.

De même que dans l'URS, on obtient des tableaux notifiant le besoin (comportant le même numéro que celui de l'URS) et une preuve justificative ou référence de la preuve que ce besoin est respecté.

Cela permet de statuer sur la conformité ou non du besoin conception listés dans l'URS à l'étape précédente.

Les preuves de prise en compte du besoin sont le plus souvent référencées dans les plans de la ligne, les documents de spécifications fournis par le fournisseur ou encore les échanges écrits directs avec le fournisseur.

Ici, par exemple, on a vérifié que les joints de toute la ligne sont résistants à la chaleur et à l'abrasion afin d'éviter un éventuel problème d'étanchéité ou de particules sur la ligne.

L'information prouvant qu'ils le sont bien se trouve dans le FS (Functional specifications), c'est un document formel utilisé pour décrire en détail les capacités prévues d'un produit, son apparence et ses interactions avec les utilisateurs. Il liste les exigences que l'utilisateur final souhaite avoir sur sa machine à réception.

Le tableau n°1 ci-dessous « *Traçabilité de la conformité de conception* », montre bien au niveau de la demande n° U4.2-2 le besoin que les joints soient résistants à l'abrasion et à la chaleur, est conforme. Le besoin est donc respecté et on est conforme au cahier des charges.

Tableau 1: Traçabilité de la conformité de conception

N°	Besoin	Référence de la prise en compte du besoin	Conformité
U4.2-1	Les parties métalliques en contact direct avec le produit devront être passivées.	FS_SAAS 15 AP+CT1-1473+1475_1.0.4 : 5.1.2 Material specifications	Conforme
U4.2-2	Les joints doivent être résistants à l'abrasion et à la chaleur.	FS_SAAS 15 AP+CT1-1473+1475_1.0.2 : Page 17	Conforme
U4.2-3	La SAAS 15 devra assurer une température de remplissage jusqu'à 65°C avec une précision $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.	Offer n°F-200625-rev3 : Page 3 / Page 12	Conforme

Pour passer à l'étape suivante, une conclusion est rédigée et affirme que la qualification de conception est conforme. Les exigences de l'utilisateur exprimées dans l'URS sont intégrées par le fournisseur et correspondent à notre cahier des charges. Une QC non conforme n'est pas bloquante pour un passage en QI, car la QC est une étape théorique vérifiant que la conception de l'équipement répond à nos exigences, il est tout à fait possible de vérifier la bonne conception de l'équipement tout au long de la QI, QO et la QP.

4.2.2 Qualification d'installation

L'objectif de la libération QI est de reporter les résultats des activités et des tests de qualification de QI tels que décrits dans le protocole.

Les tests à réaliser sont décrits et documentés sur une fiche de tests fournie par le fournisseur qui est présentée en annexe n°1. En plus de ce test, on a souhaité contrôler des points supplémentaires dont la fiche de test est donnée en annexe n°2. Ces points supplémentaires ont été ajoutés afin de couvrir toutes les fonctionnalités considérés comme critiques sur la ligne et qui n'ont pas été listé par le fournisseur.

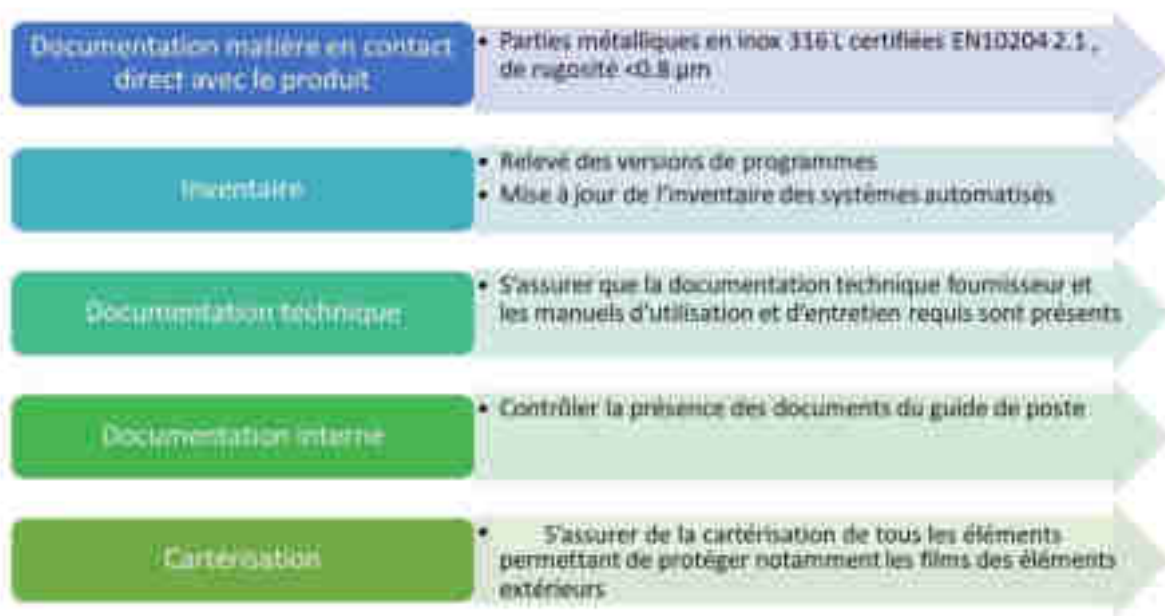


Figure 13: Contrôles QI supplémentaires réalisés sur le site

Les résultats des tests de la fiche de test fournisseur et ceux ajoutés sont présents dans le rapport de libération QI. Voici quelques résultats relevant du format aluminium, car dans un premier temps on souhaite qualifier la ligne que pour une production de suppositoires en blister en aluminium.

Tableau 2: Résultats des tests issu du rapport de libération QI vers QO de la remplisseuse Sarong S2 21/CC/090 REL 0002/01

Description du test	Spécifications	Résultats	Conformité
Documentation technique fournisseur	S'assurer de la documentation technique fournisseur	La documentation technique de tous les éléments est disponible sous PR_Maintenance	Conforme
	Plan électrique	Disponible	Conforme
	Diagramme pneumatique	Disponible	Conforme
	Liste de pièces	Manquant	Non conforme
	Manuel utilisateur	Disponible	Conforme
	Instructions de maintenance	Manquant	Non conforme
Documentation technique interne	Contrôler la présence des documents du guide de poste requis => Instructions Conduite de Démarrage (ICD)	En cours	Non conforme
	Instructions Conduite de Contrôle (ICC)	En cours	Non conforme
	Instructions Conduite de Production (ICP)	En cours	Non conforme
	Instructions Conduite de Fin (ICF)	En cours	Non conforme

Description du test	Spécifications	Résultats	Conformité
	Vide de ligne	En cours	Non conforme
	Fiche de Réglages (FR)	En cours	Non conforme
	Gamme de Changement de Format (GCF)	En cours	Non conforme
	Fiche de Paramètres (FPA)	En cours	Non conforme
	Gamme de nettoyage (GN)	En cours	Non conforme
Cartérisation	S'assurer de la cartérisation de tous les éléments permettant de protéger notamment les films des éléments extérieurs	L'ensemble des convoys est caractérisé	Conforme

En prenant comme exemple la documentation technique de la remplisseuse interne à Delpharm, tous les points à vérifier sont conformes sauf la création et la mise en ligne des guides de poste de la remplisseuse (documentation technique interne). Le point est donc non conforme, une déviation va être ouverte et suivie tout au long du processus.

Dans ce cas-là, l'absence des guides de poste pour cet équipement-là, est un point bloquant pour le passage à l'étape de qualification de performance. Car c'est une documentation nécessaire sur la ligne de remplissage afin de pouvoir aider les opérateurs à avoir une bonne conduite de la ligne lors des premiers test de production (lots de validations). Il est nécessaire de clôturer la déviation et de mettre en place ces documents avant le passage en qualification de performance.

Le document de libération de la qualification opérationnelle (QO), qui est l'étape suivante avant la qualification de performance, ne devra donc plus comporter cette déviation sur la liste afin de pouvoir passer à la dernière étape de la qualification.

En conclusion de la libération de la QI, on peut dire que le passage en phase de qualification opérationnelle (QO) pour les formats en aluminium est autorisé par le service Qualité de qualification/validation du site.

4.2.3 Qualification opérationnelle

Les tests de qualification opérationnelle peuvent être essentiellement scindés en trois parties.

La première concerne les tests des fonctions unitaires, ici toutes les fonctions de contrôle critique sont contrôlées dans le cadre d'une qualification opérationnelle réalisé chez le fournisseur.

L'objectif de ce document est de fournir une preuve documentée des vérifications effectuées sur le système afin de garantir que le système permette d'affirmer que:

- Les contrôles critiques du processus effectués pour assurer la qualité du produit fonctionnent conformément aux spécifications.
- Les données du processus sont gérées conformément aux spécifications.
- Le processus d'emballage est exécuté conformément aux exigences spécifiques.

Les points ci-dessus sont organisés en fiches de test et chaque fiche de test peut être subdivisée en plusieurs étapes. On y retrouve également les problèmes rencontrés. Le tableau de la fiche de test est donné en annexe n°3.

La deuxième partie concerne la qualification du logiciel qui pilote la ligne de remplissage à travers le panel de l'automate (IHM). Ce dernier ainsi que toutes les fonctionnalités de celui-ci sont testés par le fournisseur (Annexe n°4).

Enfin, on a les tests globaux qui consistent à réaliser des simulations de productions en tenant compte des différentes configurations (dont les formats de moule, et le type de masse grasse utilisé).

Lors de cette dernière partie, nous avons des simulations réalisées sur deux types de masses grasses différentes et deux formats de grammages différents.

Ces tests sont généralement réalisés sur du produit placebo ou un équivalent (ex. : masses grasses pour notre cas).

La taille de lot chaque simulation sera de 15.000 suppositoires permettant ainsi de couvrir le fonctionnement entre 2 IPC.

Pour chaque simulation, un échantillonnage sera réalisé selon la norme ISO 2859 « Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs » en contrôle normal pour un niveau de qualité acceptable de 0,25 selon la règle des NQA (Niveau de qualité acceptable).

Tableau 3: Simulations de production QO de la ligne de remplissage S2

	Format	Masse grasse	Quantité suppositoire / plaquette	Modules MBR utilisé
1	1 Gr	Masse grasse 1	6	Remplisseuse
2	2 Gr	Masse grasse 2	5	Remplisseuse

Pour chaque production, des contrôles en cours de production (IPC) seront réalisés sur les échantillons prélevés. On contrôle notamment le poids, l'aspect, l'étanchéité des plaquettes, la présence des mentions variables sur le blister ainsi que la prédécoupe du blister qui facilite l'utilisation pour le patient.

Pour chaque contrôle, un mode opératoire est mis à disposition à proximité de la ligne de remplissage afin qu'ils soient facilement accessibles aux opérateurs lors de la production. Ces tests sont décrits et seront documentés dans la fiche de test QO.

Pour chaque produit les mêmes tests sont réalisés et visent globalement à inspecter la conformité du suppositoire et de la plaquette d'un point de vue esthétique tout au long de la production :

- Échantillonnage de 200 plaquettes pour les tests plaquettes (Contrôle de l'aspect et test d'étanchéité) et 315 suppositoires pour les tests unitaires propres aux suppositoires (Contrôle visuel de la plaquette).
- Contrôle de la masse des suppositoires.
- Contrôle visuel de l'aspect de la plaquette.
- Test d'étanchéité au bleu de méthylène sur des plaquettes.
- Contrôle de l'aspect des suppositoires.

L'ensemble des résultats relatifs aux tests effectués pour les 2 placebos sont disponibles dans l'annexe n°5.

Les résultats du format de 2g obtenus pour le contrôle visuel sont concluants et conformes, puisque les plaquettes contrôlés ne présentent aucun défaut esthétique ni d'ouverture. Les suppositoires ont un aspect visuel lisse sans cassures ou marbrures. Concernant le format 1g, des réglages ont été réalisés suite à l'obtention des premiers résultats. Cependant, ces modifications n'ont pas permis d'obtenir un aspect conforme pour les suppositoires de 1 g.

L'étanchéité est réalisée par un test au bain bleu de méthylène, ici le test réalisé par bain bleu est concluant pour les deux formats (1g et 2g), aucun suppositoire ouvert après réalisation du test au bain bleu n'est ressorti tachée de bleu de méthylène.

Enfin, un contrôle d'uniformité de masse est réalisé afin de s'assurer de la conformité et de la reproductibilité de la pompe doseuse qui injecte le produit dans les alvéoles dans la station de remplissage.

Comme décrit précédemment, 315 suppositoires sont pesés unitairement tout au long de la production. Les graphiques des poids montrent que pour la totalité des 2 simulations de production le poids obtenu se situe autour du poids cible et ne dépassent pas les limites de poids supérieures et inférieures.

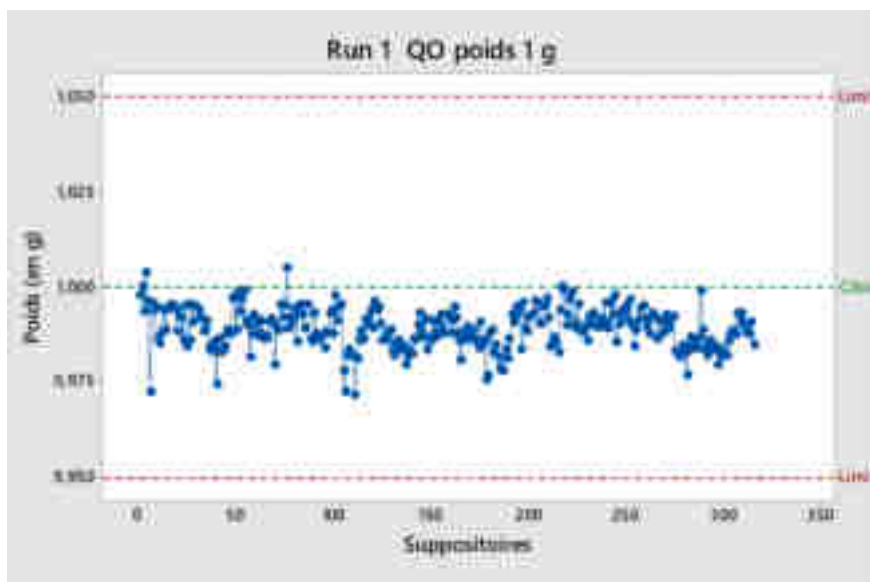


Figure 14 : Graphique de distribution des poids de suppositoires lors de la QO 1G sur la ligne de remplissage S2 issu du document de libération QO vers QP Remplisseuse Sarong S2 REL 0003/01 (Référence interne DELPHARM HUNINGUE)

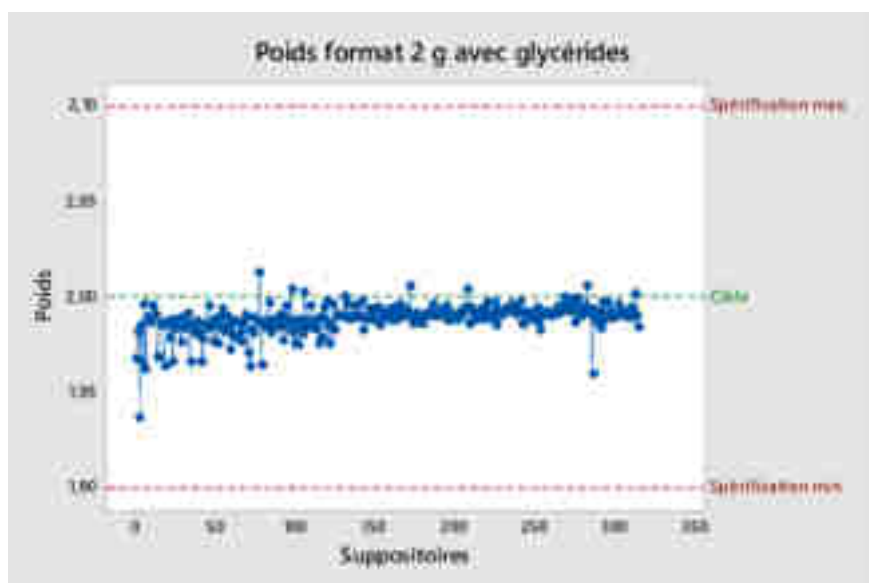


Figure 15 : Graphique de distribution des poids de suppositoires lors de la QO 2G sur la ligne de remplissage S2 issu du document de libération QO vers QP Remplisseuse Sarong S2 REL 0003/01 (Référence interne DELPHARM HUNINGUE)

Aucune déviation ouverte au cours de la QO n'est bloquante pour le passage à l'étape de QP. L'ensemble des résultats de QO du format de 2 g étant conforme aux attentes, on peut procéder au passage en qualification de performance pour ce format. La QO pour le format 1 g sera répétée afin d'optimiser les températures de refroidissement à la suite d'un aspect visuel non concluant (présence de marbrures). Il n'y a donc pas de passage en QP pour le format de 1g suite à l'aspect visuel non conforme des suppositoires.

4.2.4 Qualification de performance

La qualification de performance (QP) est réalisée sur les trois premiers lots commerciaux pour chaque format de moule. Chaque QP est spécifique à un produit donné.

Nous allons nous concentrer dans cette partie sur le format de 2g d'un produit « X » conditionné avec un blister en aluminium.

Un échantillonnage sera réalisé selon la norme ISO 2859 « Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs » en contrôle normal pour un niveau de qualité acceptable de 0,25. Les contrôles et les spécifications sont les mêmes que ceux réalisés pour la QO :

- Contrôle de l'uniformité de masse des suppositoires.
- Contrôle visuel de l'aspect de la plaquette.
- Test d'étanchéité au bain bleu de méthylène des alvéoles des plaquettes.
- Contrôle de l'aspect des suppositoires.

L'analyse de risque faite lors de l'URS permet de maîtriser les éléments critiques au cours des productions de trois lots de QP pour un produit donné.

Dans notre cas, on a relevé dans l'URS cinq éléments à contrôler tout au long de la production. Le tableau 4 liste les risques, les conséquences de ces risques ainsi que les actions mises en place afin de les pallier.

Tableau 4: Analyse de risque issue du rapport de Qualification 21/CC/090 VQR 0001/01 du produit X en ALU 2 g

Fonctions (URS)	Risques	Conséquences	Actions
Dosage	Masse individuelle et moyenne des suppositoires	Mauvais dosage et efficacité du médicament	Contrôle des masses individuelles et moyennes au cours de simulation de production
Étanchéité	Suppositoires non étanches	Dégradation du médicament à l'air	Contrôle de l'étanchéité avec les différents moules au cours de la simulation de production
Marquage des mentions	Mentions illisibles	Mauvaise traçabilité	S'assurer de la lisibilité et du placement des mentions sur les alvéoles au cours de la simulation de production
Refroidissement	Aspect des suppositoires non conforme	Difficulté d'utilisation du suppositoire	Contrôle de la masse à suppositoires et de l'aspect des suppositoires au cours de la simulation de production
Découpe	Nombre de suppositoires / plaquette incorrect	Boîte incomplète chez le patient	S'assurer de l'efficacité de la pré-découpe

Le changement de formulation d'un placebo sans principe actif à un produit avec principe actif nécessite des ajustements de la recette de remplissage pour s'assurer que le produit final répond aux normes de qualité et d'efficacité.

Pour un des produits qu'on a validé sur cette ligne de remplissage, la substance active change considérablement les températures de travail. Cette substance active est liquide à température ambiante, les ajustements nécessaires pour adapter la recette de remplissage à ce produit étaient donc plus

complexes et cruciaux pour garantir que le produit final soit efficace et conforme aux exigences réglementaires.

La QP1 est la première qualification de performance réalisée et tous les tests prévus dans la fiche de test ont été réalisés sur un lot commercial de 150.000 suppositoires et sont disponibles dans l'annexe n°6.

Tableau 5: Description des tests QP1 sur la remplisseuse S2 issu du Rapport de Qualification 21/CC/090 VQR 0001/01 format produit X ALU 2 g

Produit	Produit X	
Numéro de lot	HXXXX	
Taille du lot	150.000 suppositoires	
Nombre à échantillonner	500 suppositoires	100 plaquettes de 5 suppositoires
Limite d'acceptation	3 unités de suppositoire	
Limite de rejet	4 unités de suppositoires	

Les 100 plaquettes contrôlées visuellement sont conformes. Les plaquettes sont contrôlées avec une défauthèque indiquant quels défauts sont acceptables ou non.

La défauthèque est un formulaire disponible sur la ligne de remplissage sous forme de tableau énumérant les défauts possibles de rencontrer sur les plaquettes, ainsi que leur acceptabilité ou non.

Les poids unitaires des 500 suppositoires contrôlés sont conformes avec une moyenne de poids de 1.9995 g, un écart type de 0.003 g et une capacité pp = 10 (le système est capable).

4.2.4.1 Capabilité d'un processus

La capabilité d'un processus de production d'une machine ou d'un procédé est la capacité à réaliser une performance demandée, une capabilité élevée indique une faible variation par rapport aux spécifications de conception, ce qui est souhaitable.

Cette analyse de capabilité est réalisée via une annexe spécifique permettant d'établir à partir du calcul du Cp et du Cpk.

Cp est l'abréviation de « Capability Process » cet indice mesure la capacité potentielle du processus, Cpk signifie également « Capability Process », mais il nous indique la capacité réelle du processus.

Le calcul de ces derniers se fait après avoir réalisé des calculs statistiques des moyennes, écart types et coefficients de variation donnés (voir tableau n°6).

Tableau 6: Calcul du Cpk et du Cp

$$Cp = \frac{USL - LSL}{6 \times \sigma_{within}}$$

Cpk = min(CPL, CPU)	$CPL = \frac{\bar{x} - LSL}{3 \times \sigma_{within}}$
	$CPU = \frac{USL - \bar{x}}{3 \times \sigma_{within}}$

Il est également possible de statuer sur la capabilité par le biais du Pp et du Ppk qui sont des indicateurs de capabilité sur le long terme.

PP signifie « Process Performance » et indique la performance potentielle de notre processus, PPK est également l'abréviation de « Process Performance », mais il nous indique la performance réelle de notre processus. Ces paramètres sont calculés avec les formules données ci-dessous :

$$Pp = \frac{USL - LSL}{6 \times \sigma_{within}} \quad PPL = \frac{\bar{x} - LSL}{3 \times \sigma_{within}}$$

$$Ppk = \min(PPL, PPU) \quad PPU = \frac{USL - \bar{x}}{3 \times \sigma_{within}}$$

Ensuite à l'aide d'une grille d'analyse résumant la spécification que l'on se donne ou que le client demande vis-à-vis du produit qu'il demande, il est possible de comparer les valeurs obtenues par le calcul avec la grille et de statuer sur la capabilité du système.

Lors de la première qualification de performance qu'on appellera QP1, nous avons obtenu une Pp=9,99 et Ppk=9,994 pour une spécification client de poids de :

- Spécification supérieure : 2,1
- Cible : 2
- Spécification inférieure : 1,9

Le bilan statistique de la QP1 confirme que le système est capable pour le remplissage du format 2 g vis-à-vis des spécifications du produit (Ppk = 6.6)

4.2.4.2 Contrôle visuel des plaquettes et des suppositoires

Un des tests réalisés lors de cette qualification de performance est évidemment le contrôle visuel des plaquettes d'aluminium de l'extérieur, en effet ces dernières ne doivent pas présenter de défaut listés sur le formulaire « Défautheque plaquettes suppositoire UP2 » ni présenter des plaquettes poinçonnés. Au remplissage lorsque les alvéoles ne sont pas remplies par du produit, une cellule capacitive les détecte et active un poinçonnage sur le blister. Par la suite le système de découpe de plaquettes au conditionnement (appelé le CT1) va détecter le poinçon à l'aide d'une fibre optique et éjecter la plaquette impacté.

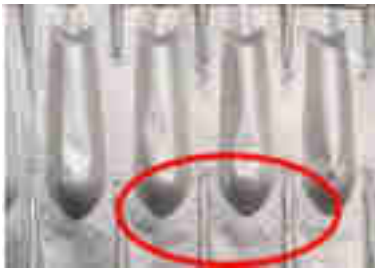

L'objectif de ce document est de décrire les différents défauts que l'on peut rencontrer lors de l'IPC de contrôle d'aspect d'une plaquette de suppositoire en cours de production.

Ainsi les défauts peuvent être classifiés en deux catégories :

- Défaut mineur qui va nécessiter un réglage ou une action de l'opérateur
- Défaut majeur qui va nécessiter un arrêt de ligne et un tri si nécessaire après validation par l'encadrement et l'assurance qualité opérationnelle.



Voici ci-dessous deux exemple des défauts que l'on peut voir les plaquettes, l'un mineur et l'autre majeur ainsi que les actions nécessaires à mettre en place afin de pallier à ces défauts.

Tableau 7: Exemples de défauts rencontrés issus du formulaire de défauthèque des plaquettes de suppositoires

	Type de défaut	Exemple	Origine	Actions
Défaut mineur	Formation de « soleil »		Décalage du pas de la machine.	<ul style="list-style-type: none"> • Prévenir la hiérarchie • Mettre un commentaire dans le dossier de lot • Surveiller l'évolution du défaut
Défaut majeur	Alvéoles déformées		Problème d'introduction dans l'étui.	<ul style="list-style-type: none"> • Prévenir la hiérarchie • Isoler les colis impacté • Mettre un commentaire dans le dossier de lot

Dans un deuxième temps il y a un contrôle visuel de l'aspect des suppositoires après ouverture, les suppositoires doivent être en forme de torpille à surface lisse. Ils ne doivent présenter ni de marbrure sur la surface ni de cassures.

Tableau 8: Exemple d'un suppositoire conforme et non conformes lors d'une production de suppositoires sur le site Delpharm Huningue

Suppositoire conforme	Suppositoire non conforme
	

Lors de ces deux tests 100 plaquettes de 5 suppositoires sont donc contrôlés et les résultats est inscrit dans le fiche de test ci-dessous qui est numérotée de 1 à 100 :

Tableau 9: Annexe n° 2 à la fiche de test QP sur le contrôle visuel des plaquettes 21/CC/090 TS 0003/01

N° plaquette	Résultats	N° plaquette	Résultats
1	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	11	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
2	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	12	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
3	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	13	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
4	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	14	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
5	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	15	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
6	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	16	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
7	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	17	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
8	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	18	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
9	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	19	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
10	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	20	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme

Ainsi avec cette taille d'échantillon un NQA est défini, l'NQA ou Niveau de Qualité Acceptable se définit comme le taux maximum d'unités défectueuses tolérés qui, dans un ensemble d'échantillons, peut être considéré comme satisfaisant pour représenter un ensemble.

Avec le nombre d'éléments échantillonnés pour cette QP, nous devons avoir un résultat avec un taux de défaut inférieur à l'AQL estimé pour cet échantillonnage et ce produit, soit : $AQL = 0,10$

Nous obtenons un résultat conforme à 100% pour les plaquettes contrôlés, le test est donc validé.

4.2.4.3 Contrôle de la masse

Toujours sur les 500 suppositoires échantillonnés pour cette QP, un contrôle de masse est réalisé selon les procédures en vigueur.

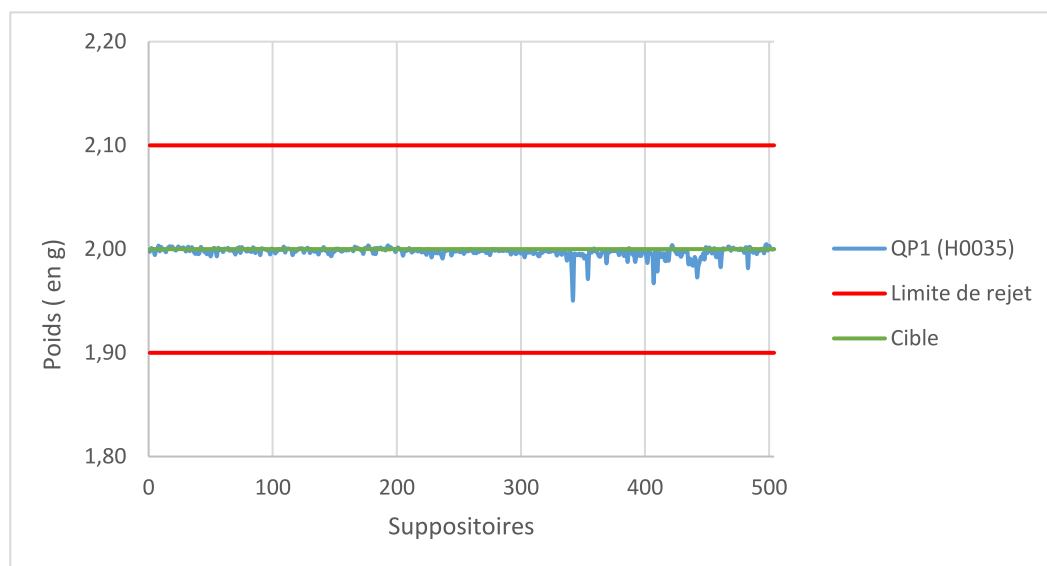
Les suppositoires sont pesés un par un dans une balance analytique se trouvant sur place à proximité de la ligne de production.

Les résultats de masse obtenus ont été retranscrits sur un fichier Excel, qui a permis de vérifier trois points essentiels :

- Les masses obtenues sont comprises dans les spécifications données par le client: 1.90 g à 2.10 g présents dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).
- La moyenne de la masse des 500 suppositoires est comprise dans les spécifications.
- Le résultat de l'échantillonnage est conforme à un $AQL = 0.10$.

Le système de dosage de la pompe est donc capable (grâce au calcul de l'écart-type).

Tableau 10: Nuage des points des masses obtenues lors du test de QP



Moyenne 1.9995 g
Ecart type : 0.003 g
Capabilité pp = 10

Les points de masses mesurés sont localisés autour de la masse cible de 2,00g et aucun point ne se trouve dans la limite de rejet supérieure et inférieure.

La moyenne obtenue de 1.9995 g est également dans les spécifications entre 1.90 g à 2.10 g.

Enfin avec le nombre d'éléments échantillonnés, le résultat est conforme à un AQL = 0.10

4.2.4.4 Contrôle d'étanchéité

Enfin un contrôle d'étanchéité selon la procédure en vigueur est réalisé sur ces mêmes 500 suppositoires sous blister, les suppositoires contrôlés ne doivent pas présenter de fuites

Les 500 alvéoles contrôlées ne présentaient pas de fuite lors du contrôle d'étanchéité au bleu de méthylène, l'ensemble de la production de suppositoires est donc considérée comme conforme en termes d'étanchéité.

4.2.4.5 Conclusion des tests

On peut conclure que sur la base des résultats des tests de qualification, que tous les points sont conformes avec les exigences attendues dans le cahier de charge.

De plus aucune déviation n'a été détectée au cours de la phase de qualification de performance du format 2g du produit 1. Par conséquent, la remplisseuse S2 est qualifiée pour réaliser le conditionnement primaire du format 2g du produit 1.

Une qualification de performance a été de même réalisée pour les deux autres produits allant être fait sur cette même ligne.

A l'issue de la QP, si celle-ci répond aux exigences attendues, un rapport de qualification est rédigé et revu par l'assurance qualité, qui statuera sur la qualification de l'équipement.

En conclusion, la qualification d'un équipement de production de suppositoires s'inscrit dans un programme d'assurance qualité au même ordre que la qualité des matières premières, la formation des opérateurs, ainsi que la rédaction de la documentation. Cela garantit la conformité aux normes réglementaires, la fiabilité de l'équipement, la réduction des défauts de fabrication et la gestion efficace des risques.

III. Étude de cas : dynamique de refroidissement des suppositoires

La fabrication des suppositoires à l'échelle industrielle implique plusieurs étapes clés pour assurer la qualité et l'efficacité des produits finis. La masse fondue est coulée dans des moules préformés de la taille et de la forme souhaitées. Après le coulage, les moules sont refroidis pour solidifier les suppositoires se trouvant à l'intérieur, souvent dans des tunnels de refroidissement contrôlés pour assurer une solidification uniforme. Une fois solidifiés, les suppositoires sont démoulés, inspectés pour vérifier leur uniformité et absence de défauts, puis emballés individuellement pour protéger contre la contamination et assurer la stabilité. Ce processus est hautement automatisé et contrôlé par des systèmes de qualité rigoureux pour garantir que chaque suppositoire répond aux normes pharmaceutiques requises.

1 Problématique et enjeux d'un bon refroidissement

Le remplacement de la ligne a été motivé par un besoin d'amélioration de la qualité des suppositoires d'un point de vue esthétique (aspect du suppositoire conforme aux exigences) et un gain de productivité. Le fait d'avoir 4 réfrigérateurs, permet de diviser le temps de passage des suppositoires blisters en 3,5 minutes par réfrigérateur, alors que sur la ligne précédente le temps de séjour par réfrigérateur était de 7 minutes.

Cette amélioration permet un refroidissement progressif des suppositoires ce qui entraîne une diminution du risque de fissuration, de marbrure, ou même de cassure du suppositoire.

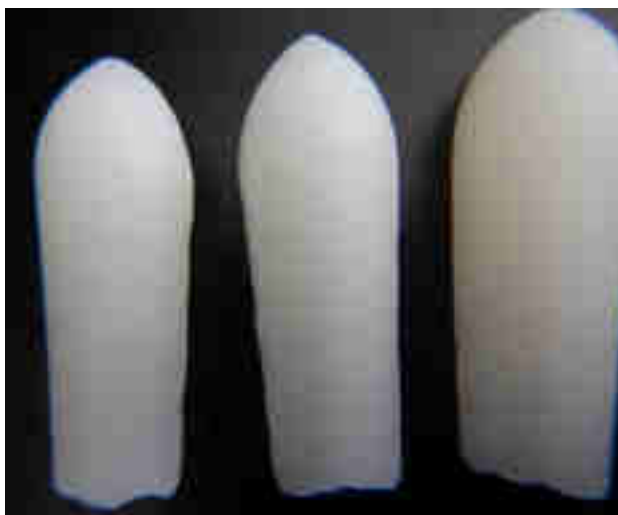


Figure 16 : Photos de suppositoires marbrés et fissurés obtenus sur l'ancienne ligne de remplissage à Delpharm Huningue S1

Ces défauts esthétiques et structurels sont souvent le résultat de températures de refroidissement inappropriées, qui entraînent des variations dans la solidification de la base des suppositoires. Pour remédier à ce problème, une stratégie spécifique peut être mise en place afin de déterminer les températures de refroidissement optimales. Cette approche vise à assurer une solidification homogène et à éliminer les défauts de marbrure et de fissure, garantissant ainsi un produit final de haute qualité et esthétiquement uniforme.

1.1 Stratégie d'amélioration de l'aspect du suppositoire

1.1.1 Caractérisation du produit à refroidir

1.1.1.1 Fabrication et description du produit impacté : Produit A

On va prendre l'exemple d'un processus de fabrication d'un suppositoire lipophile à base d'un excipient obtenu par l'hydrogénation d'huiles végétales et de deux substances actives.

L'ensemble des étapes de fabrication sont réalisés dans une cuve de capacité de 300 L en acier inoxydable doté d'un mélangeur et d'un homogénéisateur illustré dans la figure 17 ci-dessous.



Figure 17: Photo avec légende d'une cuve de fabrication Moltomat 300L localisé en fabrication à Delpharm HUNINGUE

La première étape consiste à mettre en fonte la phase grasse qui est l'excipient, ce type de graisse est sous forme solide à température ambiante et nécessite donc une étape de fonte à une température supérieure à la température de fusion de l'excipient.

Tableau 11: Caractéristiques physico-chimique des excipients du produit A

Fonction	Etat à 25°C	Point de fusion	Masse	% de la composition
Excipient A: Graisse de type Witepsol	Solide	42°C - 44°C	36,600 kg	15%
Excipient B: Graisse de type Witepsol	Solide	33.5°C - 35.5°C	150,600 kg	63%

Dans notre cas la température de chauffe de la cuve devrait se situer au-dessus de 54°C au minimum, afin de garantir une fonte homogène de toutes les graisses. Après un temps de mélange et

d'homogénéisation qui contribue à la fonte des graisses, la deuxième étape est l'introduction de la substance active par le dôme du Moltomat 300.

Le produit qui sera traité tout au long de cette partie comporte deux substances actives dans la composition du suppositoire, on les appellera substance active A et substance active B.

Ci-dessous le tableau 12 ci-dessous indiquant les températures de fusion des deux substances actives :

Tableau 12: Caractéristiques de substances actives utilisées dans les procédés de fabrication des suppositoires

Fonction	Etat à 25°C	Point de fusion	Poids	% de la composition
Substance active A	Liquide	-19 °C	48,000 kg	20 %
Substance active B	Solide (Pastilles)	77-78°C	4,8 kg	2 %

La substance active A étant déjà sous forme liquide et en quantité majoritaire par rapport au constituant, la température de fusion ne sera pas basée sur le point de fusion de ce dernier qui est très haut.

Une température de 42°C sera suffisante pour homogénéiser et fondre les constituants.

A la fin du mélange, le produit est conservé dans une cuve de stockage branchée sur un réseau thermostaté qui gardera le produit à une température comprise entre 38 et 42°C.

1.1.1.2 Procédé de conditionnement laire sur la ligne S2 et les contrôles en cours de production

Le processus de remplissage de suppositoires par fusion et coulée dans des alvéoles est la méthode industrielle la plus répandue pour le formage et le conditionnement primaire des médicaments administrés par voie rectale ou vaginale.

Ce procédé repose sur l'utilisation de moules en forme d'alvéoles qui vont mouler les bandes d'aluminium ou de PVC, qui seront par la suite remplis du produit fini sous forme liquide.

Une fois les alvéoles remplies, les suppositoires vont progressivement se solidifier par un processus de convection au sein de plusieurs réfrigérateurs. Enfin l'alvéole est fermée, gravée et découpée.

L'automatisation et le contrôle strict des conditions de remplissage, tels que la température et le temps de refroidissement, sont cruciaux pour assurer la qualité et la stabilité des suppositoires produits.

1.1.1.3 Définition des excipients et de leur thermodynamique de fusion

Selon la 11ème édition de la Pharmacopée Européenne, un excipient est défini comme toute substance autre que le principe actif ou la substance active dans une formulation pharmaceutique, et cela inclut les substances utilisées comme supports pour les formes galéniques, les agents de dilution pour les médicaments homéopathiques, les substances chimiques servant principalement comme vecteur du

principe actif, à moduler la biodisponibilité des médicaments, ainsi que les substances utilisées pour faciliter la fabrication du produit pharmaceutique ou pour conférer certaines propriétés au médicament final.

Les matières premières utilisées pour la production des suppositoires doivent satisfaire des exigences spécifiques pour être compatibles avec le mode et le lieu d'administration.

Les températures de fusion et de solidification sont deux points essentiels, en effet la matière en question doit avoir un point de fusion proche de 37 °C ou pouvoir se dissoudre ou se disperser dans les liquides rectaux.

De plus, il est essentiel que l'excipient en question soit bien accepté par la muqueuse rectale afin d'éviter tout problème d'absorption ou d'effets indésirables.

Le pouvoir de répartition sur la muqueuse de façon optimale et homogène permet optimiser l'absorption du principe actif.

Les excipients répondant à ces critères sont peu nombreux et doivent aussi répondre à des impératifs économiques, industriels et réglementaires, notamment en étant facilement accessibles et à un coût stable.

Le choix des excipients pour un suppositoire dépend de plusieurs facteurs, notamment les propriétés physico-chimiques du principe actif, les caractéristiques de l'administration rectale, et les exigences de stabilité et de tolérance.

Tout d'abord, les excipients doivent être compatibles avec le principe actif, en favorisant sa libération et son absorption. Soit une libération sera rapide dans la muqueuse (pour une action systémique), soit la libération sera lente pour une action locale.

Ensuite, ils doivent être adaptés à l'administration rectale, en fondant à la température corporelle et en garantissant une dispersion uniforme dans le rectum.

Pour ce faire, ils doivent avoir une consistance idéale pour faciliter la fabrication, la plage de solidification doit être aussi petite que possible pour assurer une solidification optimale et rapide sans cassures et grands cônes de rétractation.

De plus, les excipients doivent être bien tolérés par la muqueuse rectale pour éviter toute irritation ou réaction indésirable.

Les caractéristiques physico-chimiques après fusion doivent également être prises en compte, par exemple la viscosité de l'excipient et ses caractéristiques d'écoulement peuvent prédire la capacité de dispersion du suppositoire et de son adhérence aux muqueuses, traduisant ainsi une absorbance plus ou moins optimale.

Les excipients utilisés pour les suppositoires sont globalement classés en 2 catégories : les excipients lipophiles et les excipients hydrophiles.

Excipients lipophiles





Les suppositoires lipophiles utilisent des excipients gras comme le beurre de cacao ou des glycérides semi-synthétiques. Ces excipients doivent fondre à environ 37 °C, être bien tolérés par la muqueuse rectale, et garantir une libération homogène du principe actif pour une absorption optimale. Ils doivent également être chimiquement et physiquement stables, sans interagir négativement avec les autres composants de la formulation.

Ce sont souvent des bases naturelles ou d'origine semi-synthétique, les plus utilisés seront décrits ci-dessous.

- *Le beurre de Cacao*

Le beurre de cacao est essentiellement obtenu à partir des fèves présentes dans le fruit du cacaoyer *Theobroma cacao* L. Le beurre de cacao est constitué essentiellement de **triglycérides d'acides palmitique, stéarique et oléique**. La composition en acides gras est reportée dans le tableau n°13 ci-dessous :

Tableau 13: Composition et structure des triglycérides composant le beurre de Cacao

Acide gras	Composition massique des acides gras totaux (%)	Formule brute	Structure semi-développée de l'acide gras
Acide palmitique	24 à 28	$C_{16}H_{32}O_2$	
Acide stéarique	32 à 37	$C_{18}H_{36}O_2$	
Acide oléique (18:1)	37 à 51	$C_{18}H_{34}O_2$	
Acide linoléique (18:2, cis-12)	3 à 5	$C_{18}H_{32}O_2$	

Les trois principaux triglycérides composant le beurre de cacao sont les triglycérides palmitique-oléique-stéarique qui sont présents dans la composition entre 32 et 41 % et les triglycérides stéarique-oléique-stéarique entre 20 et 30 %.

Cette composition ainsi que cet enchainement de glycérides confèrent au beurre de cacao des propriétés de fusion singulières. En effet, la fusion ne débute que vers $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cependant la grande partie de la fusion démarre à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ et continue sur 10°C jusqu'à environ 35°C . La courbe de fusion du beurre de cacao (figure 18) montre bien la cinétique de fusion qui peut être décrite comme rapide et ponctuelle.

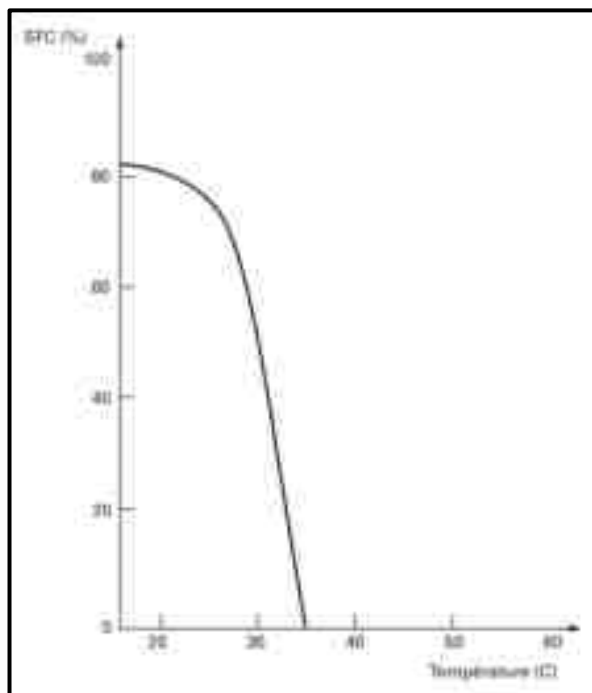


Figure 18 : Courbe de fusion du beurre de Cacao issue de la revue scientifique "techniques de l'ingénieur", article "Formulation et fabrication des suppositoires Réf. : PHA2020 V1 »

Cependant, comme toutes les glycérides, le beurre de cacao présente du polymorphisme, plus exactement six formes cristallines différentes. Actuellement la forme la plus stable est appelée β , et fond entre 32 et $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. C'est la forme privilégiée pour rentrer dans la composition du suppositoire.

Aujourd'hui ils demeurent peu utilisés à cause de la difficulté d'approvisionnement de la matière première ainsi que leur polymorphisme. Les glycérides hémisynthétiques ainsi que les huiles hydrogénées sont moins marquées par ces inconvénients et sont par conséquent prédominants dans le marché du suppositoire.

- Glycérides hémisynthétiques

Dans la Pharmacopée Européenne (PE 01/2009 :0462), les glycérides hémisynthétiques sont définis comme des combinaisons de triglycérides, diglycérides et monoglycérides.

Les glycérides hémisynthétiques sous forme solides sont produites par deux processus principaux :

- L'estérification des acides gras avec du glycérol
- L'interestérification des corps gras naturels hydrogénés.

Les glycérides estérifiés sont obtenus par réaction entre un acide gras et du glycérol, les points de fusion des acides gras et des glycérides correspondants sont proportionnels à la longueur de chaîne carbonée. Plus la chaîne carbonnée est longue, plus grande est la température de fusion.

Ainsi, selon la composition en acides gras utilisés, les glycérides ont des propriétés spécifiques. En adaptant la composition de la charge des acides gras avant l'estérification on peut atteindre le point de fusion souhaité pour l'excipient.

Le tableau 14 ci-dessous résume les principaux acides gras utilisés pour ce procédé :

Tableau 14: Acides gras utilisés pour la fabrication des glycérides par estérification

Acides gras utilisés pour la fabrication des glycérides par estérification		
Acide gras	Formule brute	Température de fusion °C
Acide laurique	C12H24O2	45
Acide myristique	C14H28O2	59
Acide palmitique	C16H32O2	63
Acide stéarique	C18H36O2	69

Le deuxième procédé de fabrication des glycérides hémisynthétiques et l'interestérification consistent à modifier la structure naturelle des glycérides en changeant la répartition de façon contrôlée. La finalité est la même, c'est d'obtenir un glycéride ayant les propriétés de fusion souhaitée.

- Huiles végétales hydrogénées

Les huiles végétales majoritairement utilisées sont principalement constituées d'acides gras insaturés et contiennent naturellement des antioxydants. Ce sont les excipients les plus lipophiles présents sur le marché. Ils facilitent ainsi l'absorption de PA difficilement absorbables par la muqueuse.

Les excipients hydrophiles

Les excipients hydrophiles, sont des excipients ayant une phase aqueuse dans laquelle la ou les substance/s actives seront dissoutes. Les suppositoires hydrophiles utilisent souvent comme excipient soit des mélanges à base de gélatine et glycérine ou du polyéthylène glycols (PEG).

- Gélatine et glycérine

Ce premier type de mélange est souvent utilisé dans les préparations suppositoires à effet laxatif. En effet, la glycérine est un excipient très hydrophile et hygroscopique, c'est-à-dire qu'elle possède une grande capacité à absorber l'eau, ce qui lui confère un pouvoir laxatif. Étant un agent hydraté et lubrifiant, cela permet également d'avoir des suppositoires hydratés et faciles à administrer.

La glycérine, ou glycérol, est obtenue principalement par saponification ou transestérification des triglycérides présents dans les huiles et graisses. La saponification utilise une base forte pour produire du glycérol et des sels d'acides gras, tandis que la transestérification, réagit des triglycérides avec un alcool en présence d'un catalyseur.

La gélatine est un excipient utilisé pour ses propriétés gélifiantes, épaississantes, stabilisantes et liantes. Elle est capable de former des gels thermoréversibles, ce qui permet de créer des matrices pour la libération contrôlée des médicaments.

La gélatine est obtenue par hydrolyse partielle du collagène, présent dans les tissus conjonctifs des animaux (peau, os, et cartilages).

- Le PEG

Les PEG encore appelés macrogols sont une famille de polymères synthétiques hydrophiles et sont produits par la polymérisation de l'oxyde d'éthylène avec de l'eau ou des glycols. La réaction est catalysée pour contrôler la longueur de la chaîne polymère, ce qui détermine le poids moléculaire du produit final.

Les PEG sont également formés par la polymérisation de l'oxyde d'éthylène. Ils se caractérisent par une large gamme de poids moléculaires allant de 200 à 35 000 g/mol et qui influencent leurs propriétés physiques et chimiques.

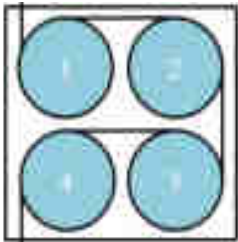
Les PEG sont très utilisés en raison de leurs propriétés solubilisantes, plastifiantes, et humectantes. Ils sont très solubles dans l'eau, ce qui les rend utiles pour augmenter la solubilité des médicaments hydrophobes. Utilisés comme bases hydrophiles dans les suppositoires, ils permettent de les faire fondre rapidement à température corporelle.

2. Étude de la machine frigorifique

2.1 Comparaison des deux machines frigorifiques

L'ancienne ligne de remplissage de suppositoires conditionnés dans des blisters en aluminium qu'on nommera S1, possédait 2 frigos de même taille et même fonctionnement que ceux de la nouvelle ligne installée. La ligne S2 en possède 4, donc 2 fois plus, les paramètres appliqués sur l'ancienne ligne ne sont donc plus adaptés pour la S2. Voici le tableau 15 listant les améliorations faites entre l'ancienne ligne S1 et la nouvelle ligne de remplissage de suppositoires S2 :

Tableau 15: Comparatif des améliorations entre l'ancienne ligne S1 et la nouvelle ligne de remplissage de suppositoires S2

	S1	S2	Améliorations	Résultats
Frigos	x 2 frigos	x4 frigos 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de passage en 3,5 min/ frigo sur la S2 Vs 7 min/ frigo sur la S1. - Meilleur refroidissement du suppositoire. 	Diminution du risque de fissuration ou de marbrure.
Paramétrage des frigos	Lecture de la température de sortie du réfrigérateur Lecture de la température à l'entrée du frigo	Lecture des températures d'entrée et de sortie Réglage de l'intervalle de contrôle de la température Enregistrement chronologique des températures réelles pendant la production (Audit Trail)	Meilleure gestion des températures de réfrigération Autorégulation efficace	Suppositoires entièrement refroidis Pas de marbrures visibles La texture des suppositoires est uniforme à l'intérieur.

Le premier point observé est le passage de 2 à 4 frigos. Cette amélioration permet d'étager deux fois plus le refroidissement et diminue le risque d'avoir des suppositoires mous à la sortie du frigo.

Même si le temps de passage des suppositoires passe de 7 minutes à 3,5 minutes, la cinétique de refroidissement n'est pas la même car avec 4 frigos nous avons la possibilité d'avoir 4 températures différentes et adaptées à chaque étape du refroidissement.

La nouvelle technologie permet également de connaître la température en entrée et en sortie des frigos pour une meilleure autorégulation.

Les températures respectives pour chaque frigo et chaque ligne sont données dans le tableau 16 ci-dessous :

Tableau 16: Consignes de température des frigos pour les deux lignes de remplissage de suppositoire S1 et S2 à Delpharm Huningue

Consigne de la température des frigos de la S1	Zone 1	11-20 °C
	Zone 2	11-18 °C
Consigne de la température des frigos de la S2	Zone 1	28+/- 5 °C
	Zone 2	23 +/- 5 °C
	Zone 3	18+/- 5 °C
	Zone 4	15 +/- 5 °C

Le choix des températures sur la nouvelle ligne de remplissage S2 n'est pas du hasard, les températures sont spécifiques au produit qu'on conditionne ainsi qu'à la ligne de remplissage utilisée. La température dans les frigos est gérée via l'interface IHM, mais si on creuse un peu plus loin ce qui va réellement réguler et créer le froid nécessaire au suppositoire pour refroidir c'est la machine frigorifique situé sous les frigos.

2.2 Fonctionnement d'une machine thermique

2.2.1 Cycle de Carnot

Le cycle de Carnot est un modèle théorique idéal pour les machines thermiques. Il décrit le fonctionnement d'une machine thermique réversible, et peut être utilisé pour analyser à la fois les cycles moteurs (comme les moteurs thermiques) et les cycles réfrigérants (comme les réfrigérateurs et les pompes à chaleur), mais dans des contextes différents. [1]

Le cycle de Carnot peut également être inversé pour fonctionner comme un réfrigérateur ou une pompe à chaleur. Dans ce cas, il est utilisé pour transférer de la chaleur d'une source froide à une source chaude, il comprend 4 étapes décrites ci-dessous et illustrées par la figure 19.

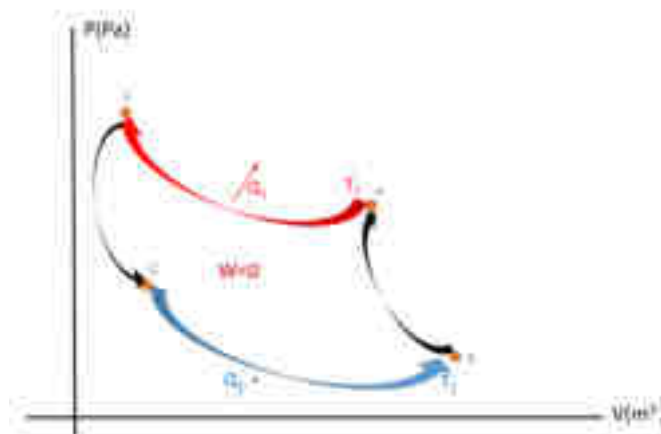


Figure 19 : Diagramme pression et volume du cycle de Carnot inversé

1-2 : C'est l'étape d'expansion isotherme. Le principe consiste à évaporer le fluide de travail à basse pression dans un évaporateur en contact avec une source froide (mélange eau/glycol). Pour se faire, il faut que la température du fluide de travail soit plus basse que celle du fluide échangeur (3-5°C). Le fluide à température négative et pression basse va s'évaporer donc en échangeant de la chaleur avec de l'eau/glycol. L'échange de chaleur est considéré comme isotherme.

2-3 : C'est l'étape de compression adiabatique où le fluide frigorigène sous forme de gaz issus de l'évaporateur est comprimé au sein d'un compresseur de manière que sa température de condensation T_{cond} soit supérieure à la température ambiante T_a (20 °C). La température du fluide de travail est augmentée. Le fluide est sous l'état de vapeur à haute température et à haute pression à la sortie du compresseur. Cette compression peut en première approximation être supposée adiabatique (aucun transfert de chaleur), mais non pas isentropique (à entropie est constante), compte tenu des irréversibilités qui prennent place dans le compresseur.

La consommation majoritaire du groupe froid provient du compresseur.

3-4 : Dans l'étape de compression isotherme, la machine cède la chaleur absorbée par le fluide lorsqu'il était passé dans l'évaporateur, à une source chaude qui reste à température constante. Dans notre cas la source chaude est l'eau contenue dans un échangeur de type condenseur.

A la sortie du condenseur notre fluide de travail est sous forme liquide.

4-1 : Enfin l'étape « d'expansion adiabatique » consiste à détendre le fluide au sein d'un détendeur sans échange de chaleur. Pour ce faire le détendeur va réduire la pression du fluide de travail, qui va le faire passer de « liquide haute pression » à « liquide basse pression ». Ainsi la température du fluide va à nouveau diminuer, lui permettant de recommencer le cycle.

Dans cette configuration, le cycle de Carnot permet de modéliser de manière idéale le fonctionnement des réfrigérateurs et des pompes à chaleur, mais il reste une abstraction théorique car les processus réversibles et sans frottements sont impossibles à réaliser en pratique. On a donc des pertes d'énergies tout au long de ce cycle.

Pour faire fonctionner ce cycle frigorifique, un liquide frigorigène est utilisé. C'est une substance utilisée dans les systèmes de réfrigération et de climatisation pour transférer la chaleur d'un endroit à un autre. Ce fluide circule dans le système, où il subit des transformations de phases (généralement de liquide à gaz et inversement) pour absorber et rejeter la chaleur, permettant ainsi de refroidir ou de chauffer.

Les propriétés principales recherchées pour un liquide frigorigène sont :

- Une pression de vapeur appropriée : le fluide doit avoir une pression de vapeur adéquate pour fonctionner efficacement dans les cycles de compression de vapeur.
- Une capacité thermique élevée : il doit être capable d'absorber et de libérer une grande quantité de chaleur lors de ses changements de phase.

- Une compatibilité chimique : il ne doit pas réagir négativement avec les matériaux du système de réfrigération.
- Une stabilité thermique et chimique : il doit rester stable dans les conditions de fonctionnement du système.
- Une faible toxicité et inflammabilité : pour des raisons de sécurité, le fluide doit être aussi non toxique et non inflammable que possible.
- Un impact environnemental réduit : les fluides frigorigènes modernes doivent avoir un faible potentiel de réchauffement global (PRG) et ne pas appauvrir la couche d'ozone.

Les fluides frigorigènes couramment utilisés comprennent les hydrofluorocarbures (HFC), les hydrochlorofluorocarbures (HCFC), les hydrocarbures (comme le propane et l'isobutane), l'ammoniac et le dioxyde de carbone. Dans notre cas, le circuit de refroidissement fonctionne avec des hydrofluorocarbures (HFC) R134A/R404A.

Pour rentrer plus en détail sur notre cycle de refroidissement, voici en figure 20 un schéma détaillé des composants et des étapes du cycle.

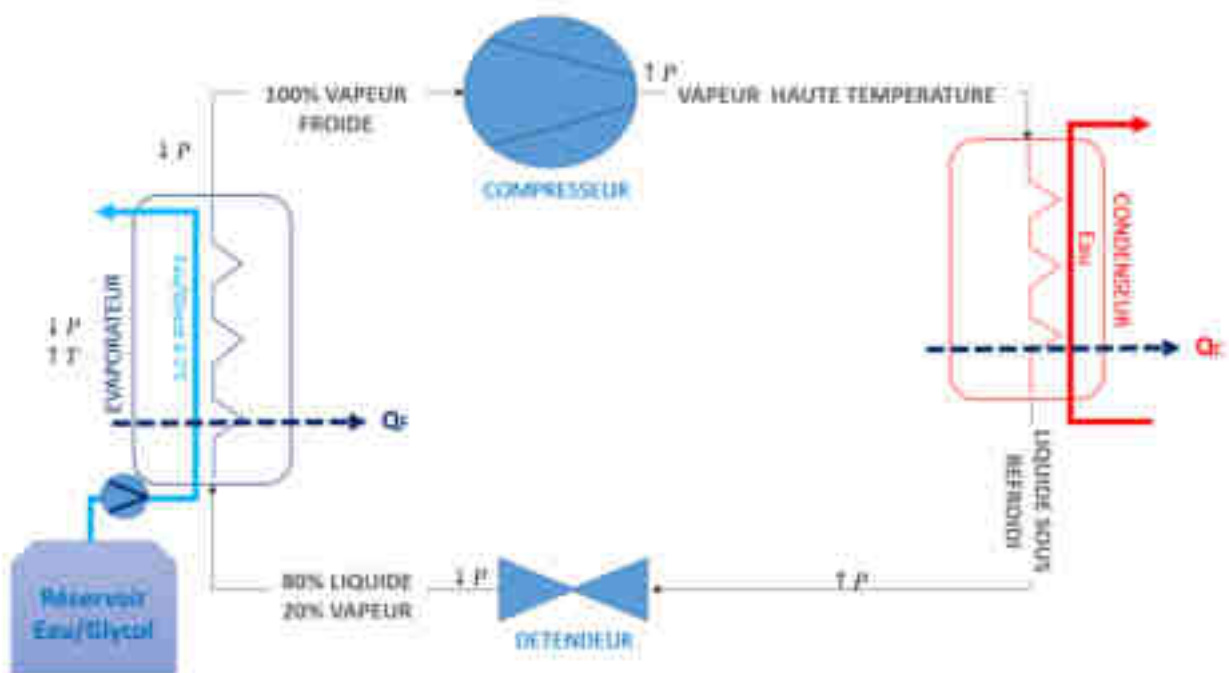


Figure 20: Cycle frigorifique des frigos de la ligne de remplissage de suppositoires S2 au sein de Delpharm Huningue

Le circuit est composé d'un compresseur hermétique qui fonctionne avec le gaz R134A/R404A et qui est refroidi par une unité de refroidissement placée dans la section de refroidissement.

Le débit de refroidissement est régulé par une vanne commandée par la pression du gaz réfrigérant (régulation manuelle).

La condensation du gaz se produit dans un condenseur R134A/R404A - H₂O et l'évaporation se produit dans un échangeur R134A/R404A - H₂O + Glycol à une température de 3/5°C, en fonction du pourcentage de glycol dans le mélange.

Le mélange eau/glycol est contenu dans un réservoir qui, en plus d'être un vase d'expansion pour le mélange, est aussi un réservoir de stockage doté d'une pompe acheminant le mélange jusqu'à l'échangeur. Le mélange est maintenu à la température prédéfinie au moyen d'un thermostat qui active le groupe compresseur pour réguler la température souhaitée.

Le fluide échange de l'énergie sous forme thermique avec deux liquides du milieu extérieur, l'eau dans le condenseur et l'eau glycol dans l'évaporateur.

L'eau/Glycol est à basse température, l'eau à haute température. L'eau glycolée est appelée source thermique froide, l'eau source thermique chaude. Le fluide reçoit aussi de l'énergie sous forme de travail de la part du compresseur.

Lorsque le fluide de travail circule, le système reçoit de l'énergie thermique de la part de la source thermique froide (eau/glycol), ce transfert thermique est noté Q_f dans le schéma.

Le système cède de l'énergie sous forme thermique à la source thermique chaude (eau). Ce transfert thermique est schématisé Q_c .

Le système reçoit également de l'énergie sous forme de travail dans le compresseur. Ce travail électrique est nécessaire car un transfert thermique ne se fait pas spontanément d'une source thermique froide vers une source thermique chaude d'où la nécessité d'une machine et d'un transfert d'énergie sous forme de travail (noté W) pour la faire fonctionner.



Figure 21: Bilan d'énergie au sein du cycle frigorifique

On peut donc grossièrement faire un bilan d'énergie au sein de ce système selon le premier principe de thermodynamique :

$$\Delta U = W + Q_C + Q_F = 0$$

Le travail apporté au compresseur (composant le plus énergivore avec environ 80% de consommation d'énergie du groupe froid) est noté W , il correspond environ à 9,6kW de consommation au sein du groupe froid.

Le groupe frigorifique décrit permet de créer de l'air froid circulant dans les 4 frigos de la remplisseuse qui absorbera la chaleur émanant des suppositoires coulés à l'étape précédente.

Cependant, le choix de la température du froid dans chaque frigo n'est pas anodin. En effet, la température de l'air froid circulant doit être réglée en fonction du stade de refroidissement du suppositoire ainsi que de l'isolation que le conditionnement primaire peut engendrer.

2.3 Les transferts de chaleur au sein du frigo

Le transfert thermique au sein d'un corps ou entre deux corps peuvent s'opérer classiquement via trois modes de transferts : la conduction, la convection et le rayonnement.

La conduction est un transfert qui a lieu entre deux corps au repos sans mouvement, rayonnement est un transfert entre deux corps par propagation d'ondes électromagnétique.

Enfin, la convection est un transfert thermique s'opérant entre une paroi et un fluide en mouvement, c'est ce dernier qui nous intéressera pour la suite. [2]

2.3.1 La convection entre l'aluminium et l'air froid

Le transfert de chaleur par convection est un transfert thermique où la chaleur est transportée par le mouvement d'un fluide (gaz ou liquide). Il existe deux types de convection, la convection naturelle et la convection forcée.

La convection naturelle, comme le dit le nom se produit sans aucune force extérieure. Le principe ne repose que les différences de densité des fluides causées par les variations de température. En effet, un fluide chaud est dilaté, devient moins dense et aura donc plus tendance à monter. A contrario, un fluide froid est plus dense et il descend (Figure 22). On observe ce type de convection dans les chauffages domestiques ou dans la nature.

La convection forcée utilise une force extérieure pour accélérer le déplacement du fluide de travail (ventilateur, pompe, agitation...). Ce type de convection est souvent rencontré dans les systèmes de refroidissement ou encore dans les échangeurs de chaleur.

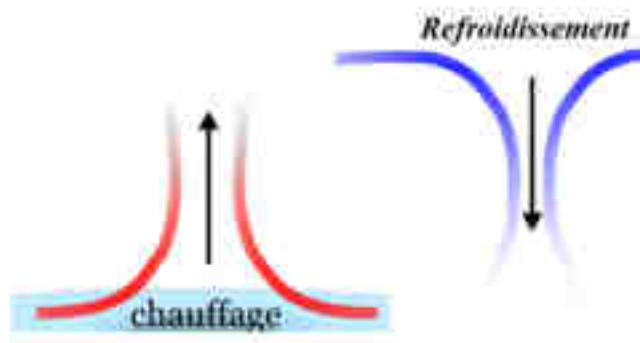


Figure 22: Schéma d'une convection naturelle issue du site "legarrec.com"

Pour les deux cas de convection, il est nécessaire d'avoir un gradient de température c'est-à-dire une différence de température entre les deux zones où le transfert doit se faire.

Le mouvement du fluide est également essentiel car c'est ce dernier qui va transporter la chaleur/froid entre les deux zones. Plus le mouvement est rapide plus le transfert est efficace. Ceci explique la présence de ventilateurs supplémentaires dans les installations frigorifiques.

Le flux de chaleur convectif est dépendant de plusieurs paramètres dont la surface d'échange entre les deux milieux, la différence de température ainsi que du coefficient de convection h qui traduit la « qualité » de la convection. Ces trois paramètres permettent d'obtenir une formule permettant de calculer le flux de chaleur Q :

$$Q = h \times S \times \Delta T$$

Formule du flux de chaleur entre le fluide à la surface de la paroi et le reste du fluide

Avec cette formule on voit bien que plus la différence de température entre les deux milieux est grande plus cet échange sera conséquent, de même que pour le coefficient de convection h .

Le coefficient de transfert thermique h pour l'air en convection forcé est compris entre 2 et 250 (W/K.m²), en fonction de la vitesse v de l'air (convection naturelle ou forcée). Une vitesse rapide et un écoulement turbulent augmentent le transfert convectif. [15]

$$h = 10,45 - v + \sqrt[10]{v}$$

Formule d'approximation donne une valeur valable entre 5 et 18 m s⁻¹ pour de l'air circulant autour de l'objet

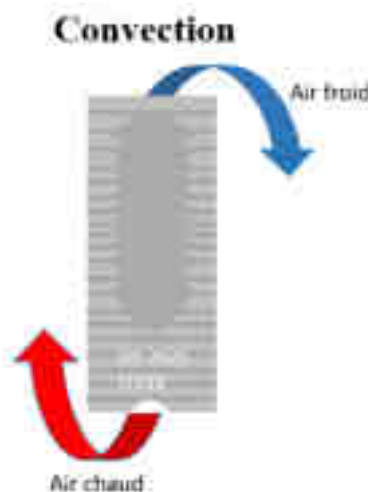


Figure 23: Schéma de la convection naturelle au sein d'une alvéole de suppositoire en aluminium

2.3.2 Conduction entre l'aluminium et le suppositoire

La conduction thermique au sein de la plaquette de suppositoires est due à la diffusion progressive de l'agitation thermique dans la matière, avec un gradient de température allant du chaud vers le froid car

les molécules à haute température sont plus agitées que celles à basse température créant ainsi ce mouvement à l'échelle microscopique.

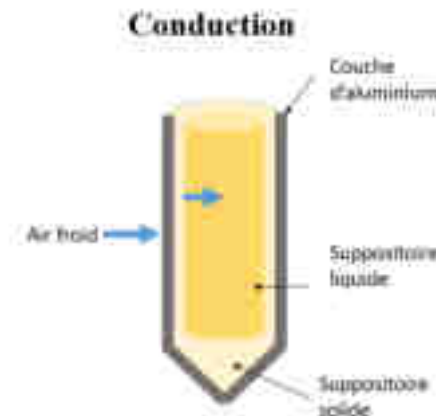


Figure 24: Schéma de la conduction de chaleur au sein d'une alvéole de suppositoire entre le produit et l'aluminium

Comme l'illustre le schéma ci-dessus (figure 24), le suppositoire n'est pas directement en contact avec l'air froid mobile des frigos (convection). On a une couche d'aluminium du conditionnement de l'air en contact avec la matière de notre suppositoire.

On appelle cela une résistance thermique conductrice R_{th} . C'est une résistance au passage d'un flux de chaleur entre deux solides ralentissant le transfert thermique (figure 24).

Le flux de chaleur Φ entre la couche d'aluminium et le suppositoire s'exprime donc ainsi :

$$\Phi = \frac{(T_1 - T_2)}{R_{th}}$$

Avec T_1 et T_2 les températures en Kelvin des deux isothermes de part et d'autre de la résistance, soit dans notre cas T_1 la température du suppositoire liquide qui viens d'être coulé et T_2 la température de l'air du frigo.

Pour des surfaces planes la résistance thermique de conduction peut être exprimé selon l'épaisseur de l'élément (en m), sa surface S (en m²) et la conductivité thermique de l'élément λ (en W·m⁻¹·K⁻¹) :

$$R_{th} = \frac{e}{\lambda \times S}$$

Les données pour notre cas sont les suivantes :

$$\lambda_{alu}=205 \text{ W/m/K}$$

$$T_1= 38$$

$$e_{alu}=0,1\text{mm}$$

$$T_2=11$$

$$S_{suppositoire}=9,23 \text{ cm}^2$$

Ainsi, on obtient pour un suppositoire une résistance thermique **$R_{th}=0,306 \text{ K/W}$**

Si l'on considère que la température du frigo étudié est de 11°C idéalement et que la température du produit coulé approche la température de 38°C, on obtient un flux de chaleur de **$\Phi = 88,23 \text{ W}$**

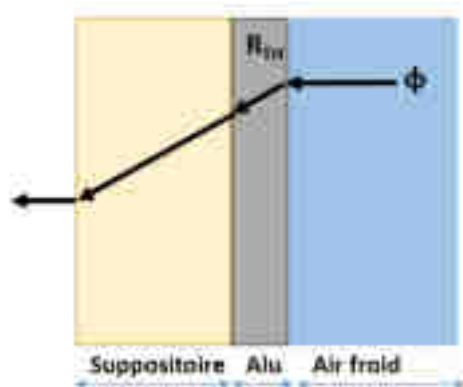


Figure 25: Flux de chaleur de l'extérieur à l'intérieur de l'alvéole du suppositoire

Le flux de chaleur calculé n'est cependant valable que pour la couche de suppositoires en contact avec l'aluminium. En effet, au fur et à mesure du refroidissement, le suppositoire va se solidifier de l'extérieur vers l'intérieur du suppositoire.

Lorsque les parois des suppositoires seront solides, cela va créer une couche solide qu'on pourra considérer comme une deuxième résistance de conduction.

Comme le montre le schéma ci-dessus (figure n°26), plus on avance dans les frigos, plus la couche de suppositoire solidifiée s'épaissit, et puisque la résistance augmente avec l'épaisseur de l'élément on se retrouve avec un flux thermique qui diminue au fur et à mesure de la solidification.



Figure 26: Schéma du refroidissement progressif du suppositoire au sein des 4 frigos de la remplisseuse S2

- | | | |
|---|---|---|
| 1 : Entrée dans le 1 ^{er} frigo | 3 : Sortie du 2 ^{ème} frigo | 5 : Sortie du 4 ^{ème} frigo |
| 2 : Sortie du 1 ^{er} frigo | 4 : Sortie du 3 ^{ème} frigo | 6 : Passage au conditionnement |

Cette étude de cas nous fait comprendre que le flux thermique arrivant jusqu'au produit à solidifier ne sera pas identique tout au long du cycle de refroidissement dans les 4 frigos.

Si on reprend bien la formule permettant de calculer le flux thermique de conduction, on comprend vite que pour garder un flux de conduction thermique stable au cours du temps, il faut moduler une des deux températures impliquées dans la formule du calcul de Φ .

La température T_1 étant la température du produit au fur et à mesure du refroidissement, c'est une variable qui évolue dans le temps et qui n'est pas modulable.

Cependant, la température T_2 des frigos, peut être modulée de sorte que le flux thermique traversant le suppositoire soit suffisant pour solidifier ce dernier.

Ainsi, on comprend vite qu'il est nécessaire d'avoir 4 températures différentes pour les 4 frigos de la ligne de remplissage afin de garantir un refroidissement optimal et homogène du suppositoire.

3. Définition des paramètres et des profils de T° pour un refroidissement optimal

Lors du choix des températures idéales au bon refroidissement des suppositoires sur la ligne S2, des tests avec différentes températures ont été réalisés et une observation visuelle des suppositoires en sortie des frigos nous permettait de retenir ou non les températures choisies.

Les différents tests réalisés se basent sur une étude définissant différents profils de refroidissement à l'aide d'Excel.

3.1 Approche expérimentale pour la détermination des températures de refroidissement d'un suppositoire : Définition de profils de température

Nous pouvons globalement distinguer 4 profils de température différents : un profil linéaire, exponentiel, logarithmique ou à paliers.

3.1.1 Profil linéaire

Les cinétiques linéaires, traduisent une baisse de température progressive et homogène dans les frigos, soit une baisse de 5°C entre chaque frigo. Cette cinétique est illustrée dans la figure n°27 ci-dessous :

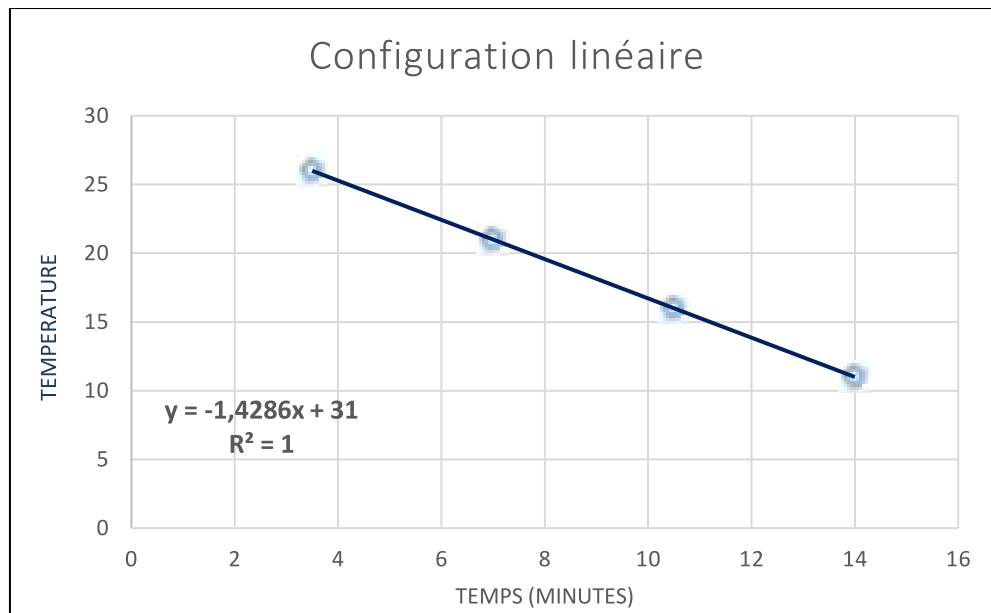


Figure 27: Configuration linéaire de refroidissement d'un suppositoire en fonction du temps

Ceci traduirait que la température est linéairement dépendante du temps d'après l'équation suivante :

$$T^\circ = -1,4286 \times t + 31$$

Nous avons réalisé deux tests de refroidissement des suppositoires avec des profils de température linéaire afin d'observer visuellement les suppositoires à la sortie des frigos et d'apprécier leur aspect. Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux n°17 et 18 ci-dessous :

Tableau 17: Profil des températures des frigos dans une configuration linéaire (Test N°1)

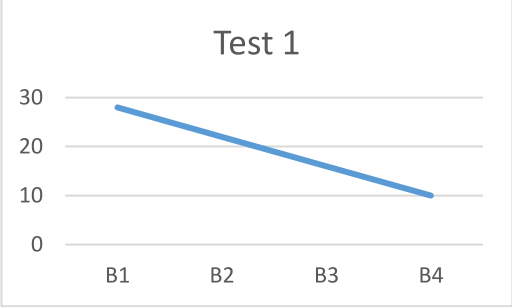
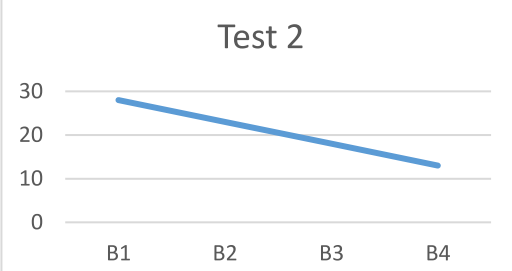
Températures	Profil obtenu	Résultat
B1 : 28 °C B2 : 22°C B3 : 16°C B4 : 10°C		Tests non concluant, les suppositoires obtenus sont cassants et fissurés

Tableau 18: Profil des températures des frigos dans une configuration linéaire (Test N°2)

Températures	Profil obtenu	Résultat
B1 : 28 °C B2 : 23°C B3 : 18°C B4 : 11°C		Tests non concluant, les suppositoires obtenus ne sont pas entièrement solidifiés

Nous n'obtenons pas de résultats concluants avec cette cinétique de refroidissement, cela semble évident de devoir diminuer la température au fur et à mesure du temps car la résistance au transfert de chaleur augmente au fur et à mesure que le suppositoire se solidifie de l'extérieur vers l'intérieur. Cependant, la relation qui lie le flux de chaleur à appliquer à ce système n'est pas une équation linéaire de type $y = ax + b$, d'autant plus que l'on est en présence d'un système non stationnaire dont certaines variables évoluent en fonction du temps et des autres variables.

Les deux profils de températures obtenus ne sont donc pas utilisables, le profil linéaire n'est pas adapté pour notre système d'étude.

3.1.2 Profil à paliers

Le refroidissement par paliers implique d'imposer au départ la même température aux deux premiers frigos consécutifs, puis de baisser drastiquement la température pour les 2 frigos suivants qui seront tous les deux également à la même température.

Ce profil est traduit par le graphique de la figure 28 ci-dessous :

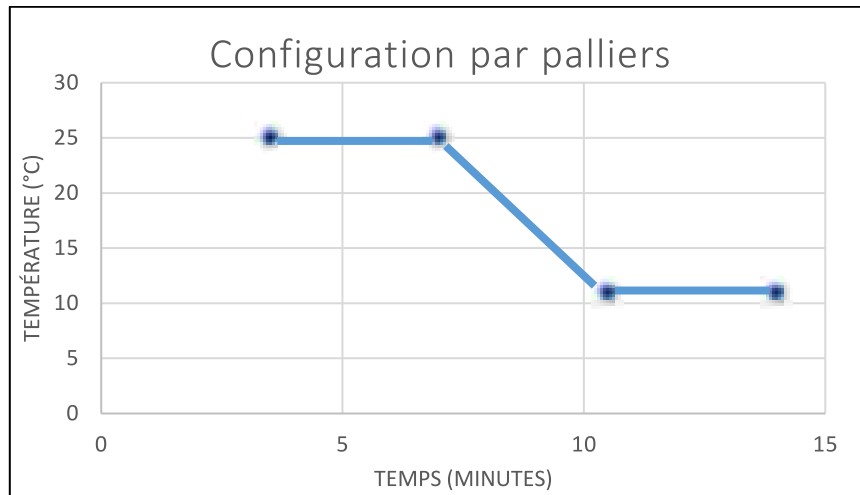


Figure 28 : Configuration de refroidissement à paliers d'un suppositoire en fonction du temps

Deux tests avec ce profil de température ont également été réalisés, les paramètres ainsi que les résultats se trouvent dans les tableaux 19 et 20 ci-dessous :

Tableau 19: Profil des températures des frigos dans une configuration à paliers (Test N°3)

Températures	Profil obtenu	Résultat
B1 : 25 °C B2 : 25°C B3 : 12°C B4 : 12°C		Test non concluant, Les suppositoires sont conformes à l'extérieur mais encore mous à l'intérieur.

Tableau 20: Profil des températures des frigos dans une configuration à paliers (Test N°4)

Températures	Profil obtenu	Résultat
B1 : 19 °C B2 : 19°C B3 : 14°C B4 : 14°C		Test non concluant, les suppositoires sont mous et les coques sont cassantes

Les résultats ne sont pas concluants. L'aspect visuel des suppositoires est conforme. Cependant, ils ne sont pas suffisamment solidifiés. La baisse soudaine de température entraîne un choc thermique à la surface du suppositoire qui est à l'origine des coques cassantes.

Le profil de température utilisé n'est donc pas idéal pour nos suppositoires et le système d'étude.

3.1.3 Profil exponentiel

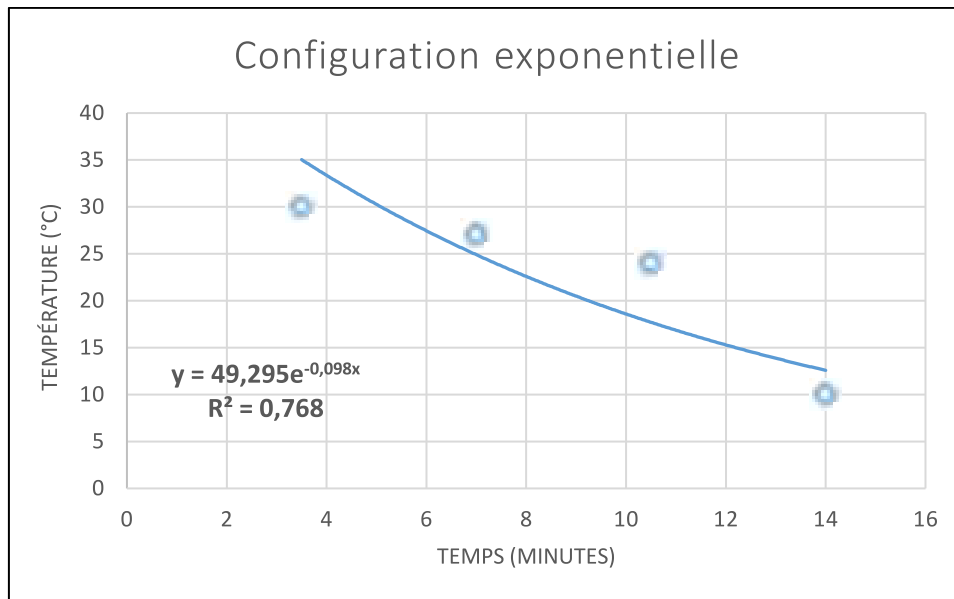


Figure 29: Configuration exponentielle de refroidissement d'un suppositoire en fonction du temps

Le profil exponentiel est communément appelé décroissance exponentielle. Cela traduit la diminution de températures au cours du temps selon une loi exponentielle (figure 29).

Ce profil est retrouvé lorsque la dérivée par rapport au temps est négative et proportionnelle à une constante qu'on notera λ .

La solution de l'équation est : $T(t) = T_0 \times e^{-\lambda t}$ avec T_0 les températures initiales du suppositoire au temps $t=0$

Un test avec ce profil de température a également été réalisé, les paramètres ainsi que les résultats se trouvent dans le tableau 21 ci-dessous :

Tableau 21: Profil des températures des frigos dans une configuration exponentielle (Test N°5)

Températures	Profil obtenu	Résultat
<p>B1 : 33 °C B2 : 27°C B3 : 24°C B4 : 10°C</p>		<p>Test non concluant, les suppositoires sont non conformes su tout point de vue esthétique.</p>

Le profil de température n'est pas retenu car il entraîne une chute trop rapide de la température dans le dernier réfrigérateur et les suppositoires sont esthétiquement non conformes.

Le profil exponentiel est un profil généralement utilisé pour illustrer l'évolution de la température d'un produit qui ne change pas de phase (reste à l'état solide durant son refroidissement ou reste à l'état liquide durant le refroidissement), tandis qu'ici on est en présence d'un produit suppositoire qui change d'état durant son refroidissement (passage de la phase liquide à solide).

Ce profil n'est donc pas adapté pour ce cas de figure, les tests faits sur la remplisseuse l'ont prouvé.

3.1.4 Profil logarithmique

La fonction logarithme népérien est la réciproque de la fonction exponentielle. Ici, on est en présence d'un profil logarithmique décroissant comme l'illustre la figure n°30 ci-dessous.

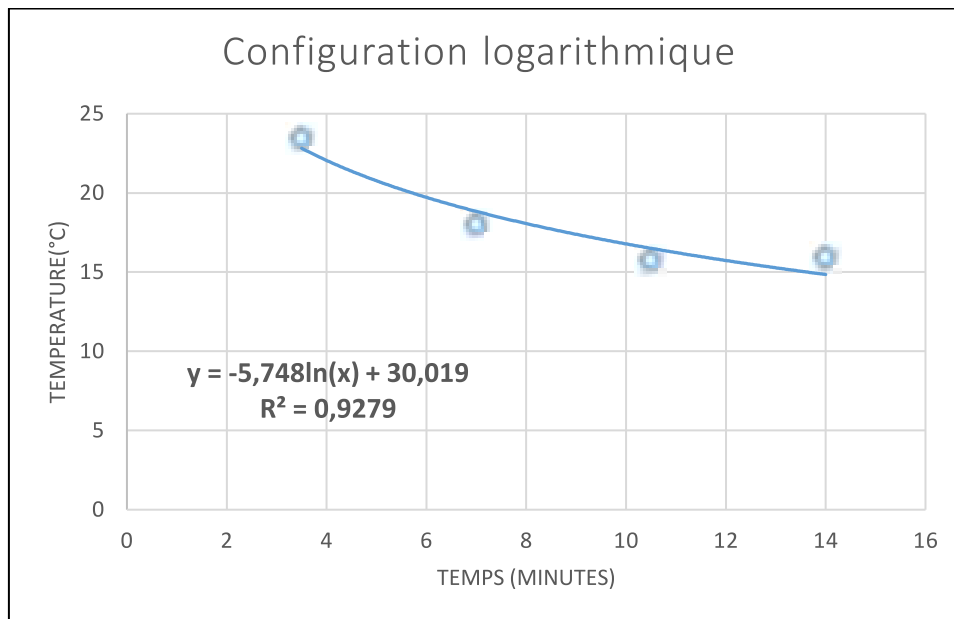
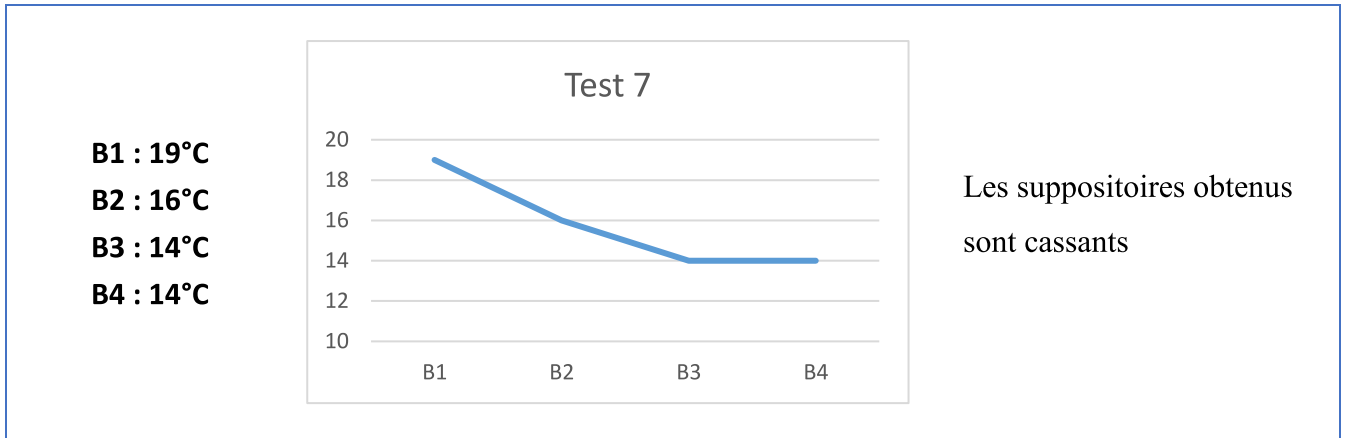


Figure 30: Configuration logarithmique de refroidissement d'un suppositoire en fonction du temps

Tableau 22: Profil des températures des frigos dans une configuration logarithmique (Test N°6 et 7)

Températures	Profil obtenu	Résultat
<p>B1 : 19 °C</p> <p>B2 : 16°C</p> <p>B3 : 15,7°C</p> <p>B4 : 15,9°C</p>		<p>Les suppositoires sont entièrement solidifiés après 5 minutes à T° ambiante.</p> <p>Leur aspect est conforme, absence de cassures et de marbrures à la surface des suppositoires</p>



Ce type de profil de températures semble donner des meilleurs résultats comme l'illustrent les tests 6 et 7 du tableau n°22. Les suppositoires sont esthétiquement plus lisses et ne présentent aucune marbrure ou fissure à la surface du suppositoire.

Pour mieux comprendre pourquoi la courbe de refroidissement suit un profil logarithmique, il faut se pencher sur la conduction de chaleur en régime stationnaire qui a lieu entre le suppositoire liquide et le milieu extérieur, suppositoire qu'on va assimiler à un cylindre creux en cours de solidification.

3.2 Approche Théorique pour la Détermination des températures de refroidissement d'un suppositoire

3.2.1 Conduction stationnaire dans un suppositoire

3.2.1.1 Équations de diffusion thermique dans les solides

Pour faciliter les calculs ainsi que le raisonnement, on va assimiler le suppositoire à un cylindre creux de conductivité thermique λ , de longueur L et de rayon interne R_1 (rayon de la phase du suppositoire encore liquide) et de rayon externe R_2 (rayon total du suppositoire).

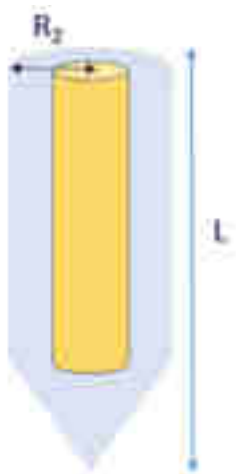


Figure 31: Schéma d'un suppositoire de rayon R_2 et longueur L

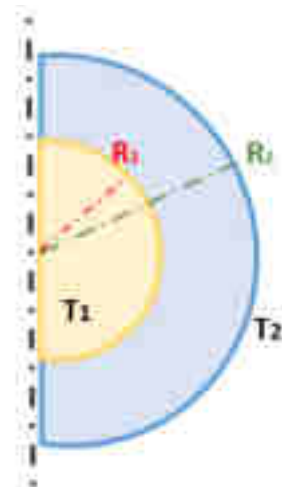


Figure 32: Coupe transversale d'un suppositoire en cours de refroidissement

R_1 : Rayon de la partie du suppositoire encore liquide à l'intérieur

R_2 : Rayon total du suppositoire

T_1 : Température de la partie du suppositoire encore liquide à l'intérieur

T_2 : Température extérieure

Les températures des faces externes étant T_2 correspond à la température de l'air froid issu des frigos et la température T_1 de la face interne correspond à la température du suppositoire à la coulée.

Avant d'effectuer le bilan thermique et afin de faciliter l'analogie, on va considérer que le gradient longitudinal de température est négligeable devant le gradient radial qu'on va étudier.

3.2.1.2 Conditions aux limites et paramètres de modélisation

Les conditions limites de ce système sont donc la température à l'extérieur du suppositoire et la température à l'intérieur du suppositoire, respectivement à R_2 et R_1 de distance du centre :

$$T(r = R_1) = T_1 \text{ et } T(r = R_2) = T_2$$

Nous allons effectuer le bilan thermique du cylindre aux distances comprises entre r et $r+dr$ c'est-à-dire entre l'extérieur du suppositoire de rayon r et l'intérieur du suppositoire solide de rayon variable $r+dr$ en fonction de l'étape du refroidissement du produit coulée.

$$\text{Soit : } \varphi_r = \varphi_{r+dr} \quad (1)$$

$$\text{Avec } \varphi_r = -\lambda \times 2 \times \pi \times r \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_r \quad (2) \text{ et } \varphi_{r+dr} = -\lambda \times 2 \times \pi \times (r + dr) \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_{r+dr} \quad (3)$$

$$\text{D'où : } -\lambda \times 2 \times \pi \times r \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_r = -\lambda \times 2 \times \pi \times (r + dr) \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_{r+dr} \quad (4)$$

En simplifiant l'équation avec les constantes on obtient :

$$-\lambda \times 2 \times \pi \times r \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_r = -\lambda \times 2 \times \pi \times (r + dr) \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_{r+dr} \quad (5)$$

$$r \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_r = (r + dr) \times \left(\frac{dT}{dr}\right)_{r+dr} \quad (6)$$

Après intégration de l'équation de la température qui est transférée en fonction du rayon de solidification du suppositoire, nous obtenons :

$$T(r) = \frac{T_2 \times \ln\left(\frac{r}{r_1}\right) + T_1 \times \ln\left(\frac{r_2}{r}\right)}{\ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right)} \quad (7)$$

Sachant que : $\varphi = -\lambda \times 2 \times \pi \times r \times L \times \left(\frac{dT}{dr}\right)$ et que $\frac{dT}{dr}$ n'est autre que l'intégrale de $T(r)$, pour revenir à l'équation du flux thermique transmis en fonction du rayon, il suffit d'intégrer la relation n°7.

Et on obtient la relation n°8 qui prédit le flux de chaleur échangé en fonction des températures de chaque côté et des rayons.

$$\varphi = \frac{2 \times \pi \times \lambda \times L \times (T_1 - T_2)}{\ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right)} \quad (8)$$

Ainsi, afin de connaître la température T_2 à appliquer à chaque frigo il suffira d'appliquer la relation suivante (n°9) :

$$T_2 = \frac{-\ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right) \times \varphi}{2 \times \pi \times \lambda \times L} + T_1 \quad (9)$$

$$T_2 = \frac{-\ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right) \times \varphi}{2 \times \pi \times \lambda \times L} + T_1$$

On a donc une équation logarithmique népérienne de la température T_2 en fonction des rayons r_1 et r_2 , équation tu type **Y= Aln(X) +B** avec :

$$Y = T_2$$

$$A = \frac{-\varphi}{2 \times \pi \times \lambda \times L}$$

$$B = T_1$$

$$X = \frac{r_2}{r_1}$$

La température à une distance r est donnée par la relation suivante :

$$T(r) = A \ln(r) + B$$

Nous obtenons donc une relation de la température T_2 à appliquer dans chaque frigo en fonction du rapport des rayons R_2/R_1 , du flux de chaleur échangé et de la température T_1 du suppositoire dans chaque frigo.

La fonction qui s'affiche est une courbe logarithmique de coefficient directeur A (pente), plus A est grand, plus la pente est raide. Si A est positif, la droite monte vers la droite, s'il est négatif, la droite descend vers la droite.

B est l'**ordonnée à l'origine**, c'est le point où la droite coupe l'axe des ordonnées. C'est la valeur de T_2 $r_2/r_1 = 0$ dans notre cas.

3.3 Techniques de Simulation et Méthodes d'Estimation des Températures Optimales

Dans le cadre de la détermination des températures optimales de refroidissement d'un suppositoire, les techniques de simulation et les méthodes d'estimation permettent de prédire et contrôler le comportement thermique du produit lors de sa fabrication et ainsi savoir adapter les T° à appliquer aux frigos en fonction de chaque situation.

Cette partie examine d'abord des méthodes numériques simples, notamment des calculs faisables facilement sur le logiciel Excel qui permettent de prédire grossièrement le transfert de chaleur au sein des suppositoires au sein de chaque frigo et l'évolution de chaque paramètre. Ces simulations facilitent la compréhension des dynamiques thermiques et aident à identifier les zones de variation de température qui influencent la solidification et la stabilité du produit.

Ensuite, nous nous concentrerons sur les méthodes d'estimation des paramètres thermiques par le biais des logiciels. Les méthodes d'estimation des paramètres thermiques au moyen de logiciels spécialisés constituent une avancée essentielle dans l'analyse et le contrôle des procédés de refroidissement dans la fabrication pharmaceutique. Ces logiciels permettent de modéliser les comportements thermiques complexes des matériaux et de prédire les points critiques de transition, tels que la cristallisation et la solidification, avec une grande précision.

3.3.1 Méthode approximative manuelle d'estimation des paramètres thermiques

Nous allons détailler les étapes de calcul pour modéliser le processus de refroidissement du suppositoire. Nous allons utiliser les équations de conduction thermique et les propriétés des matériaux fournies.

Ci-dessous les hypothèses et les variables connues :

- **Revêtement en aluminium :**
 - Epaisseur $e=0,0001$ m
 - Conductivité thermique de l'aluminium, $\lambda_{Al}=180$ W

- **Suppositoire :**
 - Conductivité thermique du suppositoire $\lambda_{Supp}=0,160$ W

- r_1 et r_2 sont les rayons du suppositoire (à distinguer pour les dimensions internes et externes), le r_1 est un rayon hypothétique de l'évolution de la phase liquide au fur et à mesure du refroidissement.

r_2 est constant, c'est le rayon final du suppositoire : $r_2=0,005$ m

r_1 variera selon les frigos :

$$\Phi = \frac{T_1 - T_0}{R_{total}}$$

- o Frigo 1 (23 °C) : $r_1=0,002$ m
- o Frigo 2 (18 °C) : $r_1=0,003$ m
- o Frigo 3 (15 °C) : $r_1=0,004$ m
- o Frigo 4 (10 °C) : $r_1=0,005$ m

- **Les températures des frigos**

- $T_1=38$ °C (température initiale du suppositoire)
- Températures des frigos :
 - o Frigo 1 : $T_a=28$ °C
 - o Frigo 2 : $T_a=23$ °C
 - o Frigo 3 : $T_a=18$ °C
 - o Frigo 4 : $T_a=15$ °C

La prochaine étape est le calcul de la résistance thermique de l'aluminium qui est constant et la résistance thermique du suppositoire qui solidifie au fur et à mesure que le suppositoire refroidit :

- Résistance thermique de l'aluminium : $R_{Alu}=0.0001180$
- Résistance thermique du suppositoire dans chaque frigo :

$$R_{sup} = \frac{r_2 - r_1}{k_{sup}}$$

Tableau 23: Tableau de calcul de la résistance thermique du suppositoire solidifié

Frigo	Température frigo (°C)	r_1 (m)	r_2 (m)	Résistance thermique de l'aluminium (m ² /K/W)	Résistance thermique du suppositoire (m ² /K/W)
1	28	0,0045	0,005	0,602	0,003125
2	23	0,004	0,005		0,00625
3	18	0,002	0,005		0,01875
4	15	0,001	0,005		0,025

Tableau 24: Tableau de calcul de la résistance thermique totale

Frigo	Température frigo (°C)	r ₁ (m)	r ₂ (m)	Résistance thermique de l'aluminium (m ² /K/W)	Résistance thermique suppositoire R _{supp} (m ² /K/W)	Résistance thermique totale R _{TOT}
1	28	0,002	0,005	0,602	0,003125	0,605125
2	23	0,003	0,005		0,00625	0,60825
3	18	0,004	0,005		0,01875	0,62075
4	15	0,005	0,005		0,025	0,627

Calcul du flux thermique :

Tableau 25: Tableau de calcul du flux thermique échangé

Frigo	Température frigo (°C)	Résistance thermique totale R _{TOT}	Flux thermique Φ (W)
1	28	0,605125	16,52 W.
2	23	0,60825	24,78 W
3	18	0,62075	33,05W
4	15	0,627	38,00W

Le flux thermique augmente à mesure que la température ambiante du frigo diminue, montrant que le refroidissement est plus efficace dans les frigos plus froids, même si la résistance thermique du suppositoire augmente. L'aluminium, ayant une conductivité thermique bien plus élevée, contribue à une faible résistance thermique dans le système global, facilitant ainsi le transfert de chaleur vers l'extérieur. La résistance thermique supplémentaire due à la solidification du suppositoire joue un rôle significatif dans la dynamique de refroidissement.

Ainsi en connaissant le flux thermique nécessaire à la solidification d'un suppositoire on peut modéliser et choisir en conséquence les frigos adaptés pour fournir la puissance électrique nécessaire à créer ce flux thermique. Cela marche également dans l'autre sens, si on possède des frigos avec une puissance électrique donnée, pouvant fournir un flux thermique donnée nous pouvons savoir s'ils sont suffisants à l'utilisation que l'on souhaite faire.

Après avoir exploré les méthodes manuelles de calcul pour l'estimation des flux thermiques, qui permettent de poser les bases théoriques et de comprendre les principes fondamentaux, il est essentiel de s'intéresser aux outils numériques modernes. En effet, avec la complexité croissante des systèmes thermiques et la nécessité d'obtenir des résultats précis en un temps réduit, les logiciels de calcul et de prédiction jouent un rôle crucial. Ces outils, souvent basés sur des techniques de modélisation avancées, offrent des capacités d'analyse approfondie et permettent d'intégrer des paramètres variés qui seraient difficilement gérables manuellement.

Nous allons désormais nous intéresser à ces logiciels qui, grâce à leur puissance de calcul et leur capacité à intégrer une multitude de paramètres, révolutionnent l'approche de l'estimation des flux thermiques. En s'appuyant sur des techniques de modélisation avancées, ces outils offrent une précision accrue et une flexibilité d'analyse qui dépassent largement les possibilités des méthodes manuelles. Ils ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour la simulation et l'optimisation des phénomènes thermiques.

3.3.2 Outils de simulation numérique

Dans notre cas de figure pour simuler le fonctionnement de quatre réfrigérateurs en série et prédire les transferts thermiques au sein de ces frigos, il faut utiliser un outil qui peut modéliser des systèmes thermiques complexes tout en intégrant des paramètres comme les échanges de chaleur, les propriétés des fluides frigorigènes, et les contraintes dynamiques.

Exemples de logiciels sur le marché

- **TRNSYS - TRaNsient SYstem Simulation tool**

TRNSYS (prononcé « tran-sis ») est un logiciel de simulation thermique dynamique américain. Il est utilisé pour les simulations en régime transitoires c'est-à-dire des systèmes qui évoluent dans le temps. Il peut être utilisé pour évaluer les performances de systèmes thermiques ou d'énergie électrique, mais il peut également être utilisé pour modéliser d'autres types de systèmes dynamiques. Le logiciel est développé en code FORTRAN.

Pour simuler le fonctionnement de quatre réfrigérateurs en série et prédire les transferts thermiques, TRNSYS est particulièrement adapté. Ce logiciel modulaire permet de modéliser des systèmes thermiques complexes en connectant des composants comme des compresseurs, des condenseurs et des évaporateurs (composants de notre système frigorifique). Il permet également de simuler les variations dynamiques des températures et des flux thermiques au fil du temps.

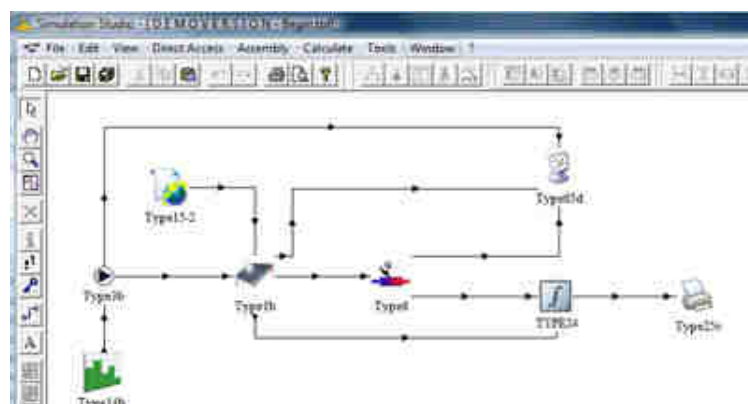


Figure 33: Démo du logiciel de simulation TRNSYS issue du site web : <https://www.trnsys.com>

- **Ansys Fluent**

Ansys Fluent est un logiciel avancé spécialisé dans la simulation numérique, basé sur les principes de la dynamique des fluides numérique. Cet outil est conçu pour analyser et résoudre des problématiques complexes impliquant des écoulements de fluides, des transferts de chaleur, des réactions chimiques et d'autres phénomènes physiques. Il permet de modéliser les interactions entre les fluides (liquides ou gaz) ainsi que leur interaction avec leur environnement.



Figure 34: Logo du logiciel de simulation ANSYS issu de site web WIKIPEDIA

Ce logiciel est notamment spécialisé dans les transferts thermiques, en effet il permet de simuler les transferts de chaleur par convection, conduction et rayonnement, tout en prenant en compte les interactions thermiques entre un fluide et des surfaces solides.

Un des domaines d'application qui sollicite souvent ce logiciel est le domaine du refroidissement et de la réfrigération, Fluent permet de simuler les performances thermiques des systèmes de réfrigération, comme les transferts thermiques au sein de cycles frigorifiques, en analysant le comportement du fluide frigorigène et l'interaction entre les composants (compresseurs, évaporateurs, condenseurs, etc.).

Ce dernier présente de nombreux avantages qui en font un outil clé pour la simulation et l'analyse des systèmes fluidiques et thermiques. Tout d'abord, il garantit une grande fiabilité des résultats grâce à ses modèles physiques avancés. De plus, Fluent peut être couplé à d'autres outils de la suite Ansys pour intégrer des analyses multiphysiques, comme les interactions fluides-structures (dans notre cas ce serait l'interaction du produit avec le matériau qui lui sert de conditionnement primaire). Enfin, il permet d'optimiser et d'analyser efficacement les systèmes en explorant différentes configurations, afin de trouver les paramètres qui maximisent leurs performances.[11]

- **Aspen HYSYS**

Aspen HYSYS est un logiciel de simulation avancé largement utilisé dans l'industrie pour modéliser, analyser et optimiser les processus impliquant des fluides, notamment dans les domaines de la chimie, de la pétrochimie, du gaz naturel et pharmaceutique. Conçu pour offrir une représentation précise des systèmes thermodynamiques et des équipements, HYSYS permet de comprendre et d'améliorer les performances des processus industriels, en se concentrant sur les équilibres thermiques, les transferts de chaleur et les interactions chimiques. Ce logiciel repose sur des bases rigoureuses de

thermodynamique appliquée, ce qui lui permet de fournir des prédictions fiables sur le comportement des fluides dans des conditions variées.

Dans les applications liées à la réfrigération, HYSYS permet de simuler les cycles frigorifiques, d'évaluer les performances des fluides frigorigènes et d'optimiser les échanges thermiques entre différents composants.

Ce logiciel offre une précision remarquable grâce à une vaste bibliothèque de modèles thermodynamiques, ce qui permet d'obtenir des résultats fiables concernant les équilibres de phase et les propriétés des fluides, même dans des conditions extrêmes. En termes de simplicité d'utilisation, son interface facilite la configuration des simulations et permet aux ingénieurs d'interpréter rapidement les résultats, sans nécessiter une expertise approfondie en simulation. Grâce à sa flexibilité et adaptabilité, HYSYS s'adapte aussi bien aux simulations simples qu'aux processus industriels complexes, offrant ainsi une solution pour une large variété d'applications. Enfin, HYSYS joue un rôle crucial dans le support à la prise de décision, en fournissant des données stratégiques permettant de guider les choix techniques et économiques lors de la conception ou de l'optimisation des installations. [13] [14]

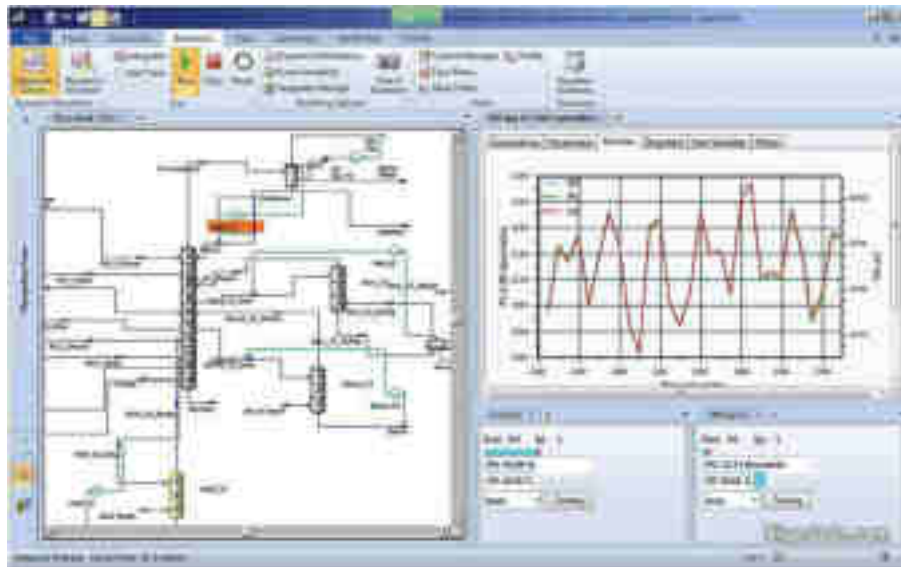


Figure 35: Exemple de simulation sur l'interface HYSYS issue du site web : <https://chemicalengineeringguy.com>

- Modélisation des réfrigérateurs dans TRNSYS

TRNSYS utilise une approche modulaire qui permet de simuler des systèmes complexes en associant différents "types" de modules prédéfinis pour chaque composant. Pour modéliser le fonctionnement de

quatre réfrigérateurs en série et analyser les transferts thermiques entre eux, voici les étapes à suivre dans le logiciel :

Création des composants pour chaque réfrigérateur

Chaque réfrigérateur sera représenté par plusieurs composants correspondant aux étapes de son cycle frigorifique : un compresseur, un condenseur, un détendeur et un évaporateur.

Connexion des composants entre eux

Les composants doivent être reliés pour reproduire le cycle frigorifique de chaque réfrigérateur en série, il faut donc organiser les modules pour qu'ils illustrent le parcours du fluide frigorigène à travers le compresseur, le condenseur, le détendeur et l'évaporateur de chaque réfrigérateur. Les flux thermiques doivent être configurés de manière à ce que la chaleur rejetée par le condenseur du premier réfrigérateur soit utilisée par l'évaporateur du second, et ainsi de suite pour tous les réfrigérateurs.

Sélection des fluides frigorigènes

Il est crucial de définir les propriétés thermodynamiques des fluides frigorigènes utilisés pour les simulations, il faut donc choisir les fluides frigorigènes à partir des bibliothèques thermodynamiques disponibles dans TRNSYS ou importer des données thermodynamiques spécifiques pour les fluides choisis.

Définition des conditions initiales et des données dynamiques

La simulation doit tenir compte des conditions initiales et des variations temporelles des données d'entrée, comme les températures et pressions initiales du fluide dans chaque réfrigérateur pour chaque phase du cycle.

Simulation dynamique et suivi des résultats

TRNSYS permet d'effectuer des simulations dynamiques qui permettent d'analyser l'évolution des températures, des flux thermiques et de la consommation énergétique dans le temps.

Les résultats de la simulation peuvent être visualisés en temps réel à l'aide de TRNPlot, ou bien exportés dans des outils comme Excel ou MATLAB pour une analyse détaillée. L'accent sera mis sur l'efficacité énergétique du système, en analysant les températures et les flux thermiques entre les réfrigérateurs.

Enfin, après la simulation de base, des études paramétriques permettent d'optimiser le système en fonction de différents paramètres comme les caractéristiques des fluides frigorigènes pour étudier leur impact sur les performances du système, l'effet des variations de charges thermiques appliquées au premier réfrigérateur et observer leur influence sur l'efficacité du système global, ou encore optimiser les dimensions des échangeurs de chaleur pour réduire les pertes thermiques et améliorer le rendement énergétique. TRNSYS permet d'automatiser ces études paramétriques, facilitant ainsi l'analyse de différents scénarios et configurations pour optimiser le système.

En conclusion, TRNSYS s'avère particulièrement adapté pour modéliser et simuler des systèmes complexes, tels que le fonctionnement de quatre réfrigérateurs en série. Sa structure modulaire permet

une représentation détaillée de chaque étape du cycle frigorifique et facilite l'analyse des interactions thermiques entre les différents composants du système. Les simulations dynamiques offertes par TRNSYS permettent d'étudier l'évolution des performances du système sur une période donnée, tout en fournissant une compréhension approfondie de son comportement. De plus, les fonctionnalités d'optimisation et les études paramétriques disponibles permettent d'explorer différentes configurations afin de maximiser l'efficacité énergétique du système.

Enfin, TRNSYS peut être couplé à des outils complémentaires comme MATLAB, ce qui ouvre la possibilité d'effectuer des analyses plus avancées et d'intégrer des modèles supplémentaires pour des prédictions plus précises.

3.3.3 Conclusion sur les systèmes de simulation des transferts thermodynamiques

Les différentes approches de simulation des transferts thermodynamiques appliquées au refroidissement des suppositoires dans un système frigorifique à quatre réfrigérateurs permettent de mieux comprendre et optimiser les échanges thermiques au sein du système. Bien que les méthodes manuelles de calcul puissent offrir des estimations utiles pour des configurations simples, elles ne permettent pas de saisir toute la complexité des interactions thermiques entre les réfrigérateurs et autres composants du système. En revanche, l'utilisation de logiciels de simulation plus avancés, tels que TRNSYS, Aspen HYSYS ou ANSYS Fluent, permet d'obtenir des modélisations plus précises et dynamiques, prenant en compte des facteurs complexes comme les pertes thermiques, les variations de pression et de température, ainsi que les flux thermiques interconnectés entre les réfrigérateurs. Ces outils offrent également des capacités d'optimisation et d'études paramétriques qui permettent d'analyser l'impact de paramètres variables, comme les fluides frigorigènes ou les charges thermiques, sur les performances globales du système. De plus, la possibilité d'intégrer des modèles prédictifs et d'utiliser des outils complémentaires tels que MATLAB pour l'analyse des résultats renforce la capacité à simuler les performances du système dans des conditions variées et d'optimiser le refroidissement des suppositoires en fonction des besoins spécifiques.

4. Conclusion des résultats et de l'étude de cas

La connaissance des propriétés des composants d'un produit, notamment des excipients, est essentielle pour déterminer les températures de refroidissement nécessaires à sa solidification. En effet, chaque excipient possède des caractéristiques physiques et chimiques spécifiques, telles que le point de fusion, la conductivité thermique et la capacité calorifique, qui influencent directement le processus de solidification.

Concernant notre suppositoire dont la composition est la suivante :

Tableau 26: caractéristiques des composants du suppositoire étudié

Fonction	Etat à 25°C	Point de fusion	Masse	% de la composition
Excipient A: Graisse de type Witepsol	Solide	42°C - 44°C	36,600 kg	15%
Excipient B: Graisse de type Witepsol	Solide	33.5°C - 35.5°C	150,600 kg	63%
Substance active A	Liquide	-19 °C	48,000 kg	20 %
Substance active B	Solide (Pastilles)	77-78°C	4,8 kg	2 %

Puisque le composant solide dont la température de fusion est la plus basse (33,5°C) et qui est présent en majorité dans notre suppositoire (63%) est l'excipient B, les températures de refroidissement des frigos doivent obligatoirement se situer en dessous de 33,5°C afin qu'on puisse observer un phénomène de solidification.

Sur la base de ces données, couplés aux données historiques des températures utilisés pour l'ancienne ligne de remplissage S1, la température du premier frigo choisie sera de 28°C.

La température des 3 autres frigos a été déterminé à l'aide de différents test qui ont permis de déterminer le profil de température nécessaire afin d'avoir un suppositoire entièrement solidifié ainsi que visuellement conformes aux exigences demandés.

Suite aux différents tests, c'est le numéro 6 qui sera retenu avec un profil logarithmique décroissant.

Tableau 27: Profil des températures des frigos dans une configuration logarithmique (Test N°6)

Températures	Profil obtenu	Résultat
<p>B1 : 23,4 °C B2 : 18°C B3 : 15,7°C B4 : 15,9°C</p>		<p>Les suppositoires sont entièrement solidifiés après 5 minutes à T° ambiante. Leur aspect est conforme, absence de cassures et de marbrures à la surface des suppositoires</p>

Ainsi en combinant les données récoltées avant et celles du dernier test nous pouvons déjà statuer que le premier frigo sera approximativement à 28°C et que le dernier devra se situer autour des 15°C afin de compléter le processus de refroidissement du suppositoire.

Enfin avec les calculs théoriques sur le flux de chaleur transférée entre la machine frigorifique et le suppositoire, le calcul de la résistance totale qui évolue dans le temps et dans chaque frigo combiné à la nécessité d’avoir un profil de refroidissement logarithmique, nous avons obtenu une courbe de refroidissement optimal (permettant d’avoir un R le plus proche de 1 possible) suivante.

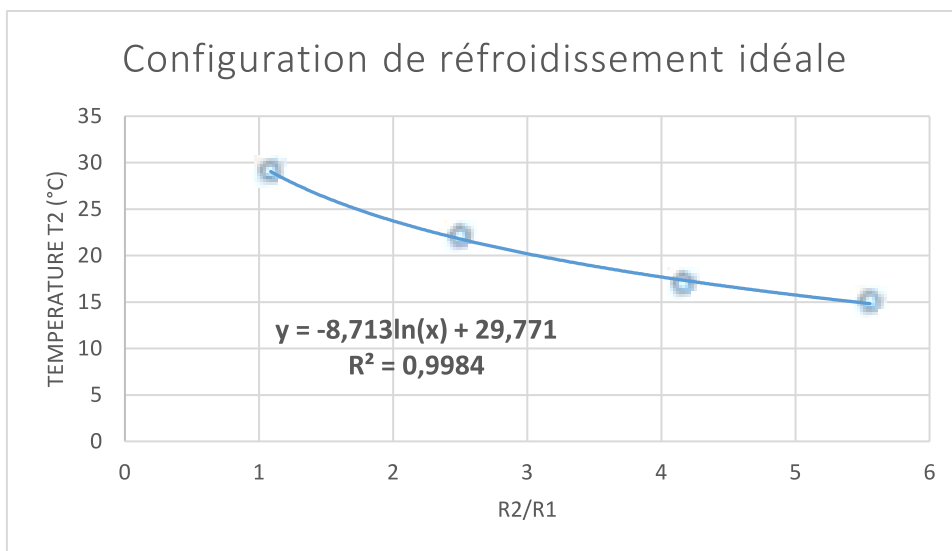


Figure 36: Courbe de refroidissement optimale du suppositoire selon un profil logarithmique

Pour en arriver à ce résultat là nous avons fait varier à l’aide d’Excel les valeurs des températures des 4 frigos en donnant comme contrainte d’avoir un R^2 qui tends vers la valeur 1, ainsi que une contrainte d’avoir comme valeur minimale une température de 15° et maximale de 29°C.

L’équation obtenue pour ces températures optimales est la suivante :

$$Y = -8,713\ln(x) + 29,771$$

Pour rappel en conclusion de la partie précédente nous étions arrivés à trouver la température T_2 nécessaire à chaque frigo en fonction de la température initiale T_1 ainsi de du flux de chaleur φ échangé entre les frigos et le suppositoire, ainsi que d'autres variables.

$$T_2 = \frac{-\ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right) \times \varphi}{2 \times \pi \times \lambda \times L} + T_1$$

On a donc une équation logarithmique népérienne de la température T_2 en fonction des rayons r_1 et r_2 , équation tu type **Y= Aln(X) +B avec :**

$$Y = T_2$$

$$A = \frac{-\varphi}{2 \times \pi \times \lambda \times L}$$

$$B = T_1$$

$$X = \frac{r_2}{r_1}$$

D'après l'équation obtenue pour un profil optimal expérimental nous avons $A_{\text{exp}}=-8,713$ et $B_{\text{exp}}=29,771$

D'après le calcul théorique

$$A_{\text{théo}} = \frac{-\varphi}{2 \times \pi \times \lambda_a \times \lambda_s \times L} = \frac{-38}{2 \times \pi \times 180 \times 0,160 \times 0,025} = -8,401762012$$

- Le flux thermique φ est celui calculé dans le tableau n° 24
- L : Longueur du suppositoire
- λ_a : la conductivité thermique de l'aluminium
- λ_s : la conductivité thermique du suppositoire

Les valeurs des A sont très proches, ceci nous confirme bien que l'hypothèse sur le mode de refroidissement qui s'opère au sein du suppositoire ainsi que l'échange thermique conjecturé dans la partie 4.1.3.1 sont corrects.

En conclusion, les températures finales définies pour chaque réfrigérateur, à savoir 28 °C, 23 °C, 18 °C et 15 °C avec une tolérance de ± 5 °C, ont permis de concevoir un système de refroidissement précis et

adaptable, capable de gérer d'éventuelles anomalies. Cette régulation rigoureuse a joué un rôle clé dans la garantie de conditions optimales tout au long du processus, permettant de produire des suppositoires conformes aux exigences strictes du client. Bien que des méthodes plus robustes, utilisant des logiciels spécialisés pour la simulation et l'optimisation des transferts thermiques, auraient pu être envisagées pour obtenir ces conclusions de manière plus détaillée, leur utilisation n'a pas été jugée nécessaire dans ce cas précis. En effet, les températures des réfrigérateurs, qui ne nécessitent pas une précision au 0,1 °C près, rendent ces méthodes superflues pour répondre aux besoins du système dans ce contexte particulier.

IV. Conclusion

Ce travail a permis de souligner l'importance d'une qualification d'un nouvel équipement et les répercussions d'une validation bien menée sur la qualité du produit fini délivré au client.

La qualification d'une nouvelle ligne de remplissage de suppositoires constitue un enjeu majeur dans le domaine pharmaceutique, combinant à la fois des exigences réglementaires strictes, des contraintes techniques, et des attentes qualitatives élevées. Cette étude a permis d'explorer en détail les différents aspects de ce processus complexe, allant de l'établissement des bases réglementaires aux validations finales, en passant par une approche rigoureuse des étapes de qualification.

En premier lieu, les enjeux réglementaires ont été présentés comme le socle incontournable pour assurer la mise en place d'un système conforme aux standards en vigueur. Dans un cadre industriel hautement surveillé, chaque élément de la ligne de production doit être minutieusement validé afin de garantir la sécurité et l'efficacité des produits fabriqués. Cela inclut la validation des procédés, la qualification des équipements et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces exigences réglementaires ne se limitent pas à la production elle-même, mais s'étendent aussi aux étapes préparatoires et aux contrôles en cours de fabrication.

Ensuite, une attention particulière a été portée aux différentes étapes de qualification de la ligne. Ces étapes ont été structurées autour des processus clés que sont la Qualification d'Installation (QI), la Qualification Opérationnelle (QO) et la Qualification de Performance (QP). La QI s'est concentrée sur la vérification de l'installation conforme des équipements, assurant que chaque composant est en place comme attendu. La QO a permis d'évaluer le bon fonctionnement des systèmes dans des conditions normales d'utilisation, avec des tests rigoureux pour vérifier la reproductibilité des résultats. Enfin, la QP a validé la capacité de la ligne à produire des suppositoires conformes aux spécifications prédéfinies, garantissant ainsi la qualité et la sécurité des produits destinés aux patients.

L'étude s'est ensuite focalisée sur la validation d'un procédé de remplissage pour un produit spécifique. Ce procédé a été optimisé pour garantir l'homogénéité et la stabilité du produit final, tout en respectant les critères de productivité industrielle. Une attention particulière a été portée à la gestion des paramètres critiques, notamment les conditions thermiques, qui jouent un rôle déterminant dans la qualité des suppositoires. Plus précisément, la définition des températures de refroidissement des réfrigérateurs s'est avérée cruciale. Les plages de températures établies à 28 °C, 23 °C, 18 °C et 15 °C, avec une tolérance de ± 5 °C, ont permis de garantir un refroidissement progressif et adaptatif, minimisant les risques d'anomalies tout en assurant une production conforme aux exigences.

En résumé, ce travail a permis de démontrer l'importance d'une approche rigoureuse et structurée pour qualifier et valider une ligne de remplissage de suppositoires. La prise en compte des enjeux réglementaires, l'établissement d'étapes de qualification précises et la validation des paramètres critiques, notamment thermiques, ont été les clés de la réussite. Ce travail souligne enfin la nécessité d'une adaptation constante entre les outils disponibles et les besoins spécifiques, pour garantir un équilibre optimal entre qualité, conformité et efficacité industrielle.

À présent, l'objectif est d'assurer le bon fonctionnement de cette ligne de production sur le long terme, tout en veillant à ce que la qualité des suppositoires fabriqués reste constante et ne se dégrade pas au fil du temps. Cela implique un suivi rigoureux des équipements, des contrôles périodiques des paramètres critiques et une maintenance préventive adaptée. C'est ainsi que l'assurance qualité opérationnelle s'efforce de renforcer en permanence sa démarche d'amélioration continue à tous les niveaux de l'entreprise.

V. Annexes

Annexe n°1 : Fiche de test QI fournisseur

IQ000-00. CHECK THE SOFTWARE INSTALLATION

PURPOSE		CHECK FOR THE PRESENCE AND CORRECT INSTALLATION OF ALL COMPONENTS MAKING UP THE SOFTWARE SYSTEM.					
PRE-REQUIREMENTS		NONE					
STEP	TEST INSTRUCTIONS	REFERENCES	ACCEPTANCE CRITERIA	RESULT		TESTED BY	CHECKED BY
				PASSED	FAILED		
1	<p>Check for the presence and correct installation of the SAAS HMI—SCADA software defined as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HMI—SCADA Strong release: 2.0 <p>Operator panel</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Manufacturer: Siemens ● Model: SIMATIC HMI IPC477E <p>Operating system</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Manufacturer: Microsoft ● Model: Windows 10 ● Version: Ultimate SP 1 	GAMPS	The software on the HMI — SCADA installed on the SAAS machine corresponds to that set forth in the Test Instruction .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	<p>Check for the presence and correct installation of the SAAS PLC software defined as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PLC Strong release: 6.0 <p>CPU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Manufacturer: Schneider ● Model: LMC Pac drive 3 	GAMPS	The software on the PLC installed on the SAAS machine corresponds to that set forth in the Test Instruction .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Annexe 2 : Fiche de test QI Delpharm

Test n°	Description	Spécifications / Résultats attendus	Résultats	Conforme (Oui, Non, N/A)	Réalisé par (Initiales, date)
1	Documentation matière en contact direct avec le produit	Les parties métalliques devront être en inox 316 L certifiées EN10204 2.1 minimum, avec un état de surface certifié de rugosité <math><0.8 \mu\text{m}</math>			
2		Les parties non métalliques devront être en PTFE ou FKM (EPDM non acceptable) et certifiés de qualité alimentaire			
3	Inventaire	S'assurer de la création de l'équipement et de ses modules sous SAP ainsi que son DT et son plan de maintenance préventive			
4		S'assurer de la création sous SAP des points de calibration ainsi que des plans de vérifications périodiques			
5	Inventaire	S'assurer de la création de la BOM sous SAP			
6		Relever des versions de programmes			

Test n°	Description	Spécifications / Résultats attendus	Résultats	Conforme (Oui, Non, N/A)	Réalisé par (Initiales, date)
7		S'assurer de la mise à jour mise à jour de l'inventaire des systèmes automatisés			
8	Documentation technique fournisseur	S'assurer que la documentation technique fournisseur			
		Plan électrique			
		Diagramme pneumatique			
		Liste de pièce			
		Manuel utilisateur			
		Instructions de maintenance			
9	Documentation technique interne	Contrôler la présence des documents du guide de poste requis - Instructions Conduite de Démarrage (ICD)			
		- Instructions Conduite de Contrôle (ICC)			
		- Instructions Conduite de Production (ICP)			

Test n°	Description	Spécifications / Résultats attendus	Résultats	Conforme (Oui, Non, N/A)	Réalisé par (Initiales, date)
		- Instructions Conduite de Fin (ICF)			
		- Vide de ligne			
	Documentation technique interne	- Fiche de Réglages (FR)			
		- Gamme de Changement de Format (GCF)			
		- Fiche de Paramètres (FPA)			
	Documentation technique interne	- Gamme de nettoyage (GN)			
10	Cartérisation	S'assurer de la cartérisation de tous les éléments permettant de protéger notamment les films des éléments extérieurs			

Annexe 3: Fiche de test QO Delpharm

Test n°	Description	Spécifications / Résultats attendus	Résultats	Conforme (Oui, Non, N/A)	Réalisé par (Initiales, date)
1	Simulation de production 1 Format 1g de 15.000 suppositoires (soit 2500 plaquettes de 6 suppositoires en format 1 g remplis avec du PRODUIT 1 sans trémie Echantillonner 200 plaquettes pour les tests plaquettes et 315 suppositoires pour les tests propres aux suppositoires	Pour les tests relatifs aux plaquettes : Limite d'acceptation 1 plaquette Limite de rejet : 2 plaquettes Pour les tests relatifs aux suppositoires : Limite d'acceptation 2 suppositoires Limite de rejet : 3 suppositoires Relever les données du test à titre indicatif (cadence, taux d'éjection)			
2	Simulation de production 1 Format 1g Contrôle du poids selon la SOP-XXXXX	Les poids doivent être conformes aux spécifications du produit correspondant Poids unitaires 0,95 g à 1,05g			
3	Simulation de production 1 Format 1g Réalisation d'un contrôle visuel de l'aspect de la plaquette	Les plaquettes ne doivent pas présenter les défauts listés sur le FRM-XXXXX « Défauts plaquettes de suppositoires UP2 » et ne doivent pas être poinçonnées			
4		Les mentions sur les alvéoles des plaquettes doivent être lisibles et exactes			
5	Simulation de production 1 Format 1g Étanchéité des alvéoles des plaquettes	Les plaquettes ne doivent pas présenter de fuite Les alvéoles des suppositoires peuvent être séparées les unes des autres sans détérioration			
6	Simulation de production 1 Format 1g Aspect des suppositoires	Contrôle visuel de l'aspect des suppositoires Les suppositoires doivent être en forme de torpille à surface lisse			

Annexe 4: Fiche de test QI Delpharm IHM

Test n°	Description	Spécifications / Résultats attendus	Résultats	Conforme (Oui, Non, N/A)	Réalisé par (Initiales, date)
1	Documentation matière en contact direct avec le produit	Les parties métalliques devront être en inox 316 L certifiées EN10204 2.1 minimum, avec un état de surface certifié de rugosité <0.8 µm			
2		Les parties non métalliques devront être en PTFE ou FKM (EPDM non acceptable) et certifiés de qualité alimentaire			
3	Inventaire	S'assurer de la création de l'équipement et de ses modules sous SAP ainsi que son DT et son plan de maintenance préventive			
4		S'assurer de la création sous SAP des points de calibration ainsi que des plans de vérifications périodiques			
5	Inventaire	S'assurer de la création de la BOM sous SAP			
6		Relever des versions de programmes			
7		S'assurer de la mise à jour mise à jour de l'inventaire des systèmes automatisés			
8	Documentation technique fournisseur	S'assurer que la documentation technique fournisseur			
		Plan électrique			
		Diagramme pneumatique			
		Liste de pièce			
		Manuel utilisateur			

Test n°	Description	Spécifications / Résultats attendus	Résultats	Conforme (Oui, Non, N/A)	Réalisé par (Initiales, date)
		Instructions de maintenance			
9	Documentation technique interne	Contrôler la présence des documents du guide de poste requis			
		- Instructions Conduite de Démarrage (ICD)			
		- Instructions Conduite de Contrôle (ICC)			
		- Instructions Conduite de Production (ICP)			
		- Instructions Conduite de Fin (ICF)			
		- Vide de ligne			
	Documentation technique interne	- Fiche de Réglages (FR)			
- Gamme de Changement de Format (GCF)					
- Fiche de Paramètres (FPA)					
Documentation technique interne	- Gamme de nettoyage (GN)				
10	Cartérisation	S'assurer de la cartérisation de tous les éléments permettant de protéger notamment les films des éléments extérieurs			

Annexe 5 : Résultats de la QO

#	Description du test	Spécifications	Résultats	Conformité
1	Simulation de production 1 Format 1g de 15.000 suppositoires (soit 2500 plaquettes de 6 suppositoires en format 1 g remplis avec du Produit 1 Echantillonner 200 plaquettes pour les tests plaquettes et 315 suppositoires pour les tests propres aux suppositoires	Pour les tests relatifs aux plaquettes : Limite d'acceptation 1 plaquette Limite de rejet : 2 plaquettes Pour les tests relatifs aux suppositoires : Limite d'acceptation 2 suppositoires Limite de rejet : 3 suppositoires	Cadence machine à titre indicatif : 30 000 Suppositoires / h	A titre indicatif
2	Simulation de production 1 Format 1g Contrôle du poids	Les poids doivent être conformes aux spécifications du produit correspondant Poids unitaires 0,95 g à 1,05g	Le poids individuel des 315 suppositoires contrôlés est conforme Moyenne : 0,9889 g Max : 0,9721 g Min : 1,0050 g Ecart type : 0,005 g Capabilité : pp = 3	Conforme
3	Simulation de production 1 Format 1g	Les plaquettes ne doivent pas présenter les défauts « Défauthèque plaquettes de suppositoires UP2 » et ne doivent pas être poinçonnées	Les 200 plaquettes contrôlées ne présentent pas de défaut	Conforme
4	Réalisation d'un contrôle visuel de l'aspect de la plaquette	Les mentions sur les alvéoles des plaquettes doivent être lisibles et exactes	Les mentions des 200 plaquettes sont conformes	Conforme

5	Simulation de production 1 Format 1g Etanchéité des alvéoles des plaquettes	Les plaquettes ne doivent pas présenter de fuite Les alvéoles des suppositoires peuvent être séparées les unes des autres sans détérioration	Pas de fuite détectée sur les 200 plaquettes contrôlées	Conforme
6	Simulation de production 1 Format 1g Aspect des suppositoires	Contrôle visuel de l'aspect des suppositoires Les suppositoires doivent être en forme de torpille à surface lisse	Les suppositoires sont cassants	Non conforme

Annexe 6 : Résultats de la QP1

#	Description du test	Spécifications	Résultats	Conformité
1	Produit : Produit 1 Code article : XXXX N° lot : HXXXX 150 000 suppositoires Nombre à échantillonner : 500 suppositoires (soit 100 plaquettes de 5) Limite d'acceptation : 3 Limite de rejet : 4 (unité : suppositoires)	Contrôle visuel des plaquettes Les plaquettes ne doivent pas présenter les défauts présents dans la « Défauthèque plaquettes de suppositoires UP2 » Pas de plaquettes poinçonnées	Les 100 plaquettes contrôlées sont conformes. Avec le nombre d'éléments échantillonnés, le résultat est conforme à un AQL = 0.10	Conforme
2		Contrôle des poids Spécifications de poids : 1.90 g à 2.10 g	Les poids unitaires des 500 suppositoires contrôlés sont conformes Moyenne 1.9995 g Ecart type : 0.003 g Capabilité pp = 10 (le système est capable). Avec le nombre d'éléments échantillonnés, le résultat est conforme à un AQL = 0.10	Conforme
3		S'assurer de l'étanchéité Les alvéoles contrôlées ne doivent pas présenter de fuites	Les 500 alvéoles contrôlées ne présentaient pas de fuite. Avec le nombre d'éléments échantillonnés, le résultat est conforme à un AQL = 0.10	Conforme
4		Contrôle visuel de l'aspect des suppositoires Les suppositoires doivent être en forme de torpille à surface lisse	L'aspect des 500 suppositoires contrôlés est conforme. Avec le nombre d'éléments échantillonnés, le résultat est conforme à un AQL = 0.10	Conforme

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Machine frigorifique de Carnot ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.youphysics.education/fr/machine-frigorifique/machine-frigorifique-carnot/>
- [2] « Cours en ligne et simulateur de thermodynamique appliquée ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://direns.minesparis.psl.eu/Sites/Thopt/fr/co/partie-2-cycle-refrigeration.html>
- [3] « Qualification des équipements pharmaceutiques : les bases - La Qualité au Carré ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://la-qualite-au-carre.com/qualification-equipement-pharmaceutique_les-bases/
- [4] « Le cycle V dans le monde pharmaceutique », Nalys. Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique>
- [5] « ICH Official web site : ICH ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
- [6] « Réglementations pour l'industrie pharmaceutique | COPA-DATA ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.copadata.com/fr/industries/industrie-pharmaceutique/life-sciences-pharmaceutical-insights/reglementations-industrie-pharmaceutique/>
- [7] « Agence européenne des médicaments – EMA | Union européenne ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_fr
- [8] « Good Manufacturing Practices (GMP) ou bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments | AFMPS ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/good_manufacturing_practices_gmp_ou_bonnes_pratiques_de_fabrication_bpf_des_medicaments
- [9] « Coming Soon & Recently Published Guidance Documents | ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://ispe.org/guidance-documents/coming-recent-guidance-documents>
- [10] « annexe_15-fr-def.pdf ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_15-fr-def.pdf
- [11] Agnès, « Comment rédiger un protocole de qualification d'un équipement ? », La Qualité au Carré. Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://la-qualite-au-carre.com/protocole-qualification-equipement/>
- [12] « BTP : Produits et Services du BTP et de la Construction, avec Batiweb.com les professionnels du bâtiment », Batiweb. Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.batiweb.com/>

- [13] « What is Aspen HYSYS? – ChemEngGuy ». Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://chemicalengineeringguy.com/the-blog/process-simulation/what-is-aspen-hysys/>
- [14] S. Kongkiatpaiboon, « Automated Aspen HYSYS modelling », Medium. Consulté le: 30 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://towardsdatascience.com/automated-aspen-hysys-modelling-4c5187563167>
- [15] MODULE DE LICENCE DE MECANIQUE 2 EME ANNEE 2A101 par S. Mergui, « TRANSFERTS THERMIQUES ».
- [16] Guide des Bonnes pratiques de fabrication Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf?>