

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le Vendredi 20 Mai 2022
Par M. Aurelien HAMRIT**

**CONTINUOUS MANUFACTURING :
PAT (PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGIES) DANS LA FABRICATION
CONTINUE DES FORMES SECHES EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

Membres du jury :

Président & Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur Youness KARROUT, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des
Université (MCU), Habilitation à Diriger des Recherches (HDR), Faculté de
Pharmacie de Lille

Assesseur :

Monsieur Mohamed SKIBA, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des
Université (MCU), Habilitation à Diriger des Recherches (HDR), Faculté de
Pharmacie de Rouen

Membre extérieur :

Monsieur Arthur TROIVAUX, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Industriel chez
Sanofi Pasteur – Val de Reuil

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon jury

Je tiens à remercier chaque membre du jury d'avoir accepté de participer à ma thèse.

Dr. Youness Karrout, qui a accepté d'être mon Directeur de thèse et d'être Président du jury. Merci d'y avoir consacré du temps et de m'avoir soutenu dans mes années universitaires et dans ce travail de thèse.

Dr. Mohamed Skiba, qui, depuis Rouen, a accepté d'être dans mon jury de thèse malgré la distance. Merci beaucoup.

Dr. Arthur Troivaux, avec qui j'ai passé de nombreuses années sur les bancs de la Faculté. Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Nous avons persévéré en filière industrie ensemble, c'était là notre voie et je suis très content de l'avoir fait en ta compagnie. Mon père n'est pas vétérinaire, mais il voit jaaune !

Aux Professeur(e)s de la Faculté

Je tiens à remercier les Professeur(e)s et Maitres de Conférences de la Faculté, qui la font vivre avec cette soif d'enseigner, et qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de mes études.

A ma famille

Je tiens à remercier infiniment ma famille, mes parents, ma sœur, mon frère, ma grand-mère, ma marraine, mes tantes et oncles, mes cousins cousines et leurs petites familles. Vous m'avez beaucoup apporté durant ma vie, notamment les valeurs de soutien qui sont si importantes. Merci d'avoir été là dans les bons, comme les mauvais moments. Je vous embrasse très fort.

A ma maman Anne, tu m'as apporté mon caractère, ma personnalité, mon éducation, ma combativité. Merci d'avoir été là et de m'avoir élevé avec un amour inconditionnel. Je suis très heureux que tu aies trouvé la paix et le bonheur en compagnie de Fifi, que j'embrasse fort. Je suis fier de pouvoir dire être ton fils et de me présenter devant toi à cette soutenance. Je t'aime.

A ma sœur Julie et mon frère Marc-Antoine, merci pour tous ces moments partagés, je suis heureux d'avoir grandi à vos côtés. Vous avez été un exemple pour moi, et m'avez toujours soutenu dans mes choix et mon parcours. Je vous remercie énormément pour cela. Le lien qui nous unit par notre passé présent et futur commun est extrêmement solide, c'est l'une des choses qui m'a fait tenir tout au long de ces

années. La famille s'agrandi avec l'arrivée de Simon, je suis fier d'être son Parrain, j'espère que notre lien restera toujours aussi solide et source de bonheur. Je vous embrasse fort.

A ma 2^{ème} famille, la famille Lucas-Botella, merci de m'avoir accueilli et fait me sentir aussi bien accepté. Je suis très heureux de vous voir assister à ma soutenance de thèse, vous avez toujours été d'un très grand soutien pour Marine et moi. Vous comptez beaucoup pour moi et vous en remercie énormément. Je vous embrasse toutes et tous.

A mon amour

Marine, merci d'être à mes côtés depuis maintenant une décennie. Je me rappellerais toujours de notre rencontre et du chemin que nous avons parcouru depuis. Tu es pour moi un soutien sans faille et une source d'inspiration. La personne avec qui je souhaite fonder une famille et vivre heureux. Merci de m'avoir accompagné pendant mes études, dans mes loisirs et les moments de fêtes ; mais aussi d'avoir accepté mes choix, ainsi que mes échecs et réussites. La fin de mes études a été difficile, et c'est grâce à toi si je suis présent aujourd'hui pour les conclure. Vivre avec toi me permet de me projeter vers l'avant, et pour cela je te remercie. Je t'aime énormément.

A mes ami(e)s,

Je vous remercie tous d'avoir égayé ma vie que ce soit du collège, au lycée, à la faculté, et maintenant dans la vie professionnelle.

A la bande de Teuk, que dire, il y a tellement de choses. Nous avons eu des parcours différents et pourtant nous sommes plus soudés que jamais. Depuis les concerts, Psychic Wind et les événements festifs passés ensemble, notre bande s'est agrandie avec les compagnes et l'arrivée des bambins. Merci d'avoir toujours été là pour moi, et d'apporter toujours autant de joie et de bons moments. Seugh !

A la famille Heddadji, merci aux 3 frangins Thomas David et Valentin qui ont été d'un grand soutien lors du début de mes études. Vous m'avez beaucoup apporté lors de moments difficiles, et maintenant que nos vies sont un peu plus éloignées, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans vos vies. Mention spéciale à mon Brunonier sans qui je n'aurais jamais rencontré la femme de ma vie.

A la bande de copains de la fac, avec qui ces années sur les bancs d'amphi sont passés très vite ! On a toujours su profiter pour passer de bons moments ensemble. Mention spéciale aux parties intenses de Belote ainsi qu'au Geekage chez Junior. Je vous embrasse les copains ! PPC .. Sec!

A la bande de Zycos Pharma Lille, merci d'avoir égayé mes soirées à la fac et de m'avoir permis de retrouver ma passion musicale. Les représentations aux Revues, les vidéos, et surtout les répét' sont à jamais gravées dans ma mémoire. Let's rock !

A mon ami et Parrain de Faluche, PAT, qui, sans être prévenu, se verra citer un nombre incalculable de fois dans ce travail de thèse. Sacré diminutif. J'ai beaucoup pensé à toi en l'écrivant. Merci de m'avoir fait découvrir cette autre facette de la vie étudiante les jeudi soir, et merci pour ces bons moments que nous passons toujours ensemble et avec Louise depuis toutes ces années. Je t'embrasse.

A la bande d'ami(e)s Lilloise, les fillotes Alphy et Jeanne, le p'tit fillot Benjy, Louise, María, Précieux, Waldisgay, Coolidge, Ali, Balou, etc.. Je ne peux pas tous les citer. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ce sont des instants précieux pour moi.

A la bande du Folklore, merci pour toutes ces années de découvertes et de festivités. Vous m'avez appris à mêler folklore, fêtes et études. Big up à mes bro de fal : Koda, Charlotte, Krouch', Tommy ; ainsi qu'à Tonton Dim. Bise à Jean-Luc pour tous ces bons moments et son accueil. Vive la Faluche !

Liste des figures

Figure 1 : Le procédé Haber-Bosh consiste à favoriser la réaction exothermique de l'équation chimique à l'équilibre

Figure 2 : Diagramme sommaire montrant une application industrielle u procédé Haber-Bosh

Figure 3 : Panel de fabrication par lot : *Fabrication de produits médicamenteux par lot : (a) Compression direct, (b) Granulation humide, et (c) Compactage par rouleaux. Les flèches représentent les transferts de lot entre les unités d'opérations.*

Figure 4 : Fabrication traditionnelle Lent et Variable

Figure 5 : Une représentation simple de deux types de fabrications. **(a)** Fabrication par lot : le ou les matériaux sont chargés avant le début du traitement et le produit est déchargé à la fin du processus.

(b) Fabrication en continue : le(s) matériau(x) et le produit sont simultanément chargés et déchargés du processus en continu pendant toute la durée de traitement.

Figure 6 : Un processus de fabrication par lot typique pour les comprimés et un concept de processus de fabrication continue entièrement intégré

Figure 7 : Les technologies et étapes de la granulation en fabrication par lot et en fabrication continue

Figure 8 : Design conceptuel généralisée du système de séparation continue

Figure 9 : Schéma montrant un process de bio-production en continue

Figure 10 : Processus industriels les plus utilisés pour la production pharmaceutique de formes solides

Figure 11 : Répartition Loi Normale

Figure 12 : MSP - Modélisation de la variabilité selon les causes communes ou spéciales

Figure 13 : Exemple de Carte de Contrôle d'un processus contrôlé

Figure 14 : Autres exemples de Carte de Contrôle avec des points « Hors Contrôle »

Figure 15 : MSP - Schéma récapitulatif des différents paramètres de la MSP calculables (Capabilité)

Figure 16 : Représentation des zones de rejets sur une dispersion normale

Figure 17 : Répartition Sigma 1

Figure 18 : Répartition Sigma 2

Figure 19 : Expression d'un procédé sous contrôle 6sigma avec un décentrage de 1,5sigma

Figure 20 : Evolution du Lean Six Sigma

Figure 21 : Le « CTD Triangle Color

Figure 22 : Diagramme Gestion du Risque : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique issu d'ICH Q9

Figure 23 : ICH Q8 à ICH Q12 - Valoriser les approches Science & Risk-based

Figure 24 : Attentes sur les méthodes analytiques

Figure 25 : Développement « QbD vs AQbD »

Figure 26 : « Les aires principales couvertes par le PAT »

Figure 27 : Différence entre CQA et Non-CQA

Figure 28 : Relation entre CMA, CPP et CQA

Figure 29 : Schéma décisionnel dans l'attribution du niveau de risque des CPP/CMA

Figure 30 : Représentation de différents espaces selon le concept QbD

Figure 31 : Principes des modes d'acquisition de spectres utilisés en spectroscopie IR

Figure 32 : Schéma d'une disposition optique d'un microspectromètre Raman

Figure 33 : (a) Schéma d'un FBRM ; (b) Représentation de la corde

Figure 34 : Schéma d'un capteur PVM

Figure 35 : Schéma de fonctionnement du LIBS

Figure 36 : Configuration du composant utilisé pour mesurer les transmissions Ultrasons avec le transducteur de contact

Figure 37 : La relation entre les objectifs stratégiques du PAT et la phase de développement (plus la couleur est foncée, plus l'objectif est important)

Figure 38 : Application PAT dans différentes phases du développement process

Figure 39 : Phase I, II, III, Commercialisation Thermofisher®

Figure 40 : Tendances des pénuries de médicaments aux USA, de Janvier 2010 à Septembre 2015

Figure 41 : L'environnement plus large dans lequel le PAT est mis en œuvre

Figure 42 : Cercle vertueux du PDCA

Figure 43 : Principes d'amélioration continue de la Roue de Deming

Figure 44 : Diagramme de Pareto

Figure 45 : Feuille de travail des 5 pourquoi

Figure 46 : Exemple d'arbre des défaillances pour l'événement « porte fermée »

Figure 47 : Schéma du cercle de question QQQCCP

Figure 48 : Exemple d'une Matrice de décision

Figure 49 : Méthodologie HAZOP

Figure 50 : 5S + Démarche associé

Figure 51 : 5S Avant- Après

Figure 52 : SWOT

Liste des tableaux

Tableau 1 : Ingénierie et variantes de fabrication Lot vs Continue

Tableau 2 : Quelques exemples d'instituts de normalisation

Tableau 3 : Listes de quelques instances réglementaires

Tableau 4 : Différentes tragédies & scandales sanitaires

Tableau 5 : Comparaison des attributs les plus importants du concept Lean et des principes de CGMP dans la production pharmaceutique

Tableau 6 : Les niveaux de performance Sigma

Tableau 7 : Qualité de processus placés à 4sigma et 6sigma

Tableau 8 : Les apports complémentaires de Lean et Six Sigma

Tableau 9 : Méthode Traditionnelle VS Méthode QbD

Tableau 10 : Exemple de QTPP

Tableau 11 : Les instruments utilisés selon l'étape de procédé

Tableau 12 : Comparaison des PAT en R&D et en production

Tableau 13 : Coût développement d'échelle traditionnel Thermofisher®

Tableau 14 : Coût développement d'échelle en CM Thermofisher®

Tableau 15 : Médicaments sur le marché approuvés pour le CM en 2020

Tableau 16 : Variables opérationnelles comparatives avec le processus de fabrication par lots traditionnel et le système de pharmacie à la demande

Tableau 17 : Paramètres à maîtriser en Granulation Humide

Tableau 18 : Exemples de feuilles d'enregistrement AMDEC

Tableau 19 : Exemple de tableau de calcul du Risque Brut

Tableau 20 : Exemple de tableau de calcul de la Criticité

Tableau 21 : Principaux mots-guides avec leur signification générale pour l'HAZOP contenu dans la norme CEI 61882 :2016

Tableau 22 : Tableau d'HAZOP exemple d'un climatiseur – convecteur

Tableau 23 : HACCP Exemple de Tableau de Bord

Tableau 24 : Objectifs à atteindre selon les actions 5 S

Liste des abréviations

AFNOR : Association Française de Normalisation

AI : Artificial Intelligence (= Intelligence Artificielle)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APC : Advanced Process Control (= *Contrôle Avancé des Procédés*)

ATSM : American Society for Testing and Material (= *Société Américaine pour les Essais des Matériaux*)

BASF : Badische Anilin und Soda Fabrik

BSI : British Standards Institution (= *Institut de Normalisation Britannique*)

CAPA : Corrective Action, Preventive Action

CEN : Comité Européen de Normalisation

CIP/SIP : Clean in Place / Sterilize in Place (= Nettoyer sur place / Stériliser sur place)

CM : Continous Manufacturing (= *Fabrication en continue*)

CQA : Critical Quality Attributes (= *Attributs Qualité Critiques*)

DIN : Deutsches Institut für Normung (= *Institut Allemand de Normalisation*)

EMA : European Medicines Evaluation Agency

FBRM : Focused Beam Reflectance Measurement (= *Mesure de la Réflectance à Faisceau Focalisé*)

FDA : Food and Drug Administration

GC : Gas Chromatography (= *Chromatographie en phase Gazeuse*)

GMP : Good Manufacturing Practices (= *Bonnes Pratiques de Fabrication*)

GxP : Good « x » Practice (= *Bonnes Pratiques, « x » exprimant le secteur d'activité*)

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point (= *Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise*)

HPLC : High Performance Liquid Chromatography (= *Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance*)

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (= *Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain*)

IEC : International Electrotechnical Commission (= *Commission électrotechnique internationale*)

ISO : International Organization for Standardization (= *Organisation Internationale de Normalisation*)

JSA : Japanese Standards Association [*Ippan-zaidanhōjin Nihon Kikaku Kyōkai*] (= *Association japonaise de normalisation*)

LIBS : Laser Induced Breakdown Spectroscopy (= *Spectroscopie par Claquage induit par Laser*)

LIF : Laser Induced Fluorescence (= *Fluorescence induite par Laser*)

LOD : Loss on Drying (= *Perte-sur-Séchage*)

MATLAB : Matrix Laboratory

MIT : Massachusetts Institute of Technology (= *Institut de Technologie du Massachusetts*)

NIR : Near Infrared (= *Proche Infrarouge*)

ONDQA : Office of New Drug Quality Assessment (*Maintenant OND "Office of New Drugs" + OPQ "Office of Pharmaceutical Quality"*)

OOS/OOT : Out of Specification/Trend (= *En dehors des Spécifications/Tendances*)

P.A : Principe Actif (*API en anglais : Active pharmaceutical ingredients*)

PAC : Process Analytical Chemistry (= *Procédés de Chimie Analytique*)

PAT : Process Analytical Technology (= *Technologie Analytique des Procédés*)

PH.EU : Pharmacopée Européenne

PMQ : Principes de Management de la Qualité (= *QMS – Quality Management System*)

PVM : Particle Vision Measurement

QA : Quality Assurance (= *Assurance Qualité*)

QbD : Quality by Design (= *Qualité par la Conception*)

QC : Quality Control (= *Contrôle Qualité*)

QQOQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ?

QTPP : Quality Target Product Profile (= Profil Qualité Produit Cible)

R&D : Recherche et Développement

SIMCA : Soft Independent Modelling of Class Analogies (= *Modélisation Indépendante d'Analogie de Classe*)

SIPAT : Software platform for Integrating Process Analytical Technology (= *Plateforme logicielle pour l'intégration des Technologies Analytiques des Procédés*)

SQUALPI : Service de la Qualité des produits Industriels

UV/Vis : Ultraviolet-visible

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

I.	Introduction Générale	1
II.	Continuous Manufacturing.....	3
A.	Introduction.....	3
1.	Qu'est-ce que la fabrication en continue (Continuous Manufacturing) ...	3
2.	Quelles utilisations du Continuous production et du Continuous manufacturing dans les domaines chimiques et pharmaceutiques.....	8
B.	Méthode de fabrication en continue	14
1.	Procédé Général / Etape de fabrication	17
2.	Cas particulier des formes sèches	20
3.	Avantages de l'innovation du Continuous Manufacturing	22
4.	Obstacles potentiels du Continuous Manufacturing.....	24
5.	Acteurs dans le domaine Pharmaceutique.....	25
6.	Ingénieries & Tests.....	26
III.	Qualité / Concept de la qualité en industrie pharmaceutique.....	31
A.	Normes	31
1.	Qu'est-ce qu'une norme ?	31
2.	Le rôle des normes.....	32
3.	Les différents acteurs impliqués dans l'élaboration des normes.....	33
4.	La mise aux normes	34
5.	Différence entre norme (volontaire) et réglementation (obligatoire).....	34
B.	Le concept de la qualité	35
1.	Historique	35
2.	Les normes qualité de l'Organisation Internationale de Normalisation .	39
C.	Qualité en industrie pharmaceutique.....	40
1.	Le parcours du médicament.....	41
2.	Instances réglementaires	42
3.	Textes obligatoires	49
4.	Approche traditionnelle du CQ et de l'AQ	53
5.	Démarches et Outils Qualité utilisés en entreprise	54
6.	ICH – Une nouvelle conception de la qualité	77
7.	Quality by Design (QbD)	90

IV.	PAT - Process Analytical Technology	95
A.	Introduction.....	95
B.	Historique	96
C.	Concept	97
D.	Objectifs.....	99
E.	Introduction du PAT dans le contexte qualité & réglementaire / Réglementation actuelle	100
F.	Paramètres QbD inhérents aux PAT	100
1.	CQA – Critical Quality Attribute	101
2.	CPP – Critical Process Parameter	103
3.	CMA – Critical Material Attribute	103
4.	APC – Advanced Process Control (=Contrôle Avancé des Procédés).....	104
5.	Design of Experiment (DoE = Plans d'Expérience).....	105
6.	Design Space (DS = Espace de conception)	105
7.	Control Strategy (=Stratégie de contrôle).....	106
G.	Détails des instruments utilisés	107
H.	Mises en œuvre et applications en industrie pharmaceutique	116
I.	Bilan de l'utilisation actuelle	118
1.	Avantages.....	118
2.	Limites	118
V.	Situation actuelle & Avenir	123
A.	Mises en œuvre & applications du CM+PAT	123
B.	Perspectives dans l'industrie.....	125
1.	Marché Pharmaceutique - Hypertendances.....	128
2.	Réglementaire & Qualité	128
3.	Technologique	130
4.	Utilisations possibles / Perspectives	131
5.	Investissements des Laboratoires.....	131
VI.	Conclusion.....	139
VII.	Annexes.....	143
VIII.	Bibliographie.....	197

« Le meilleur moyen d'avoir une bonne idée est d'en avoir beaucoup. »

Linus Pauling

I. Introduction Générale

La fabrication pharmaceutique en continue est un nouveau paradigme prometteur pour la production de principes actifs et leur formulation pharmaceutique, permettant une réduction des dimensions des équipements, une baisse des déchets de production et de l'énergie consommée, ainsi que des opérations plus sûres en comparaison des méthodes industrielles prédominantes par lots.

Pendant des décennies, la production par lots de médicaments à succès (dits « Blockbuster ») de formes solides a dominé l'industrie. La rentabilité était telle que les entreprises n'étaient pas incitées à innover ou à risquer de développer de nouvelles technologies de fabrication. Dans l'ère post-blockbuster, cependant, il est de plus en plus reconnu que les coûts matériels pendant le développement de médicaments sont importants, que les nouveaux produits pharmaceutiques sont susceptibles d'être fabriqués en quantités beaucoup plus faibles et que, pour les nouveaux traitements, le développement d'un processus de fabrication commercial fait sur mesure n'est pas garanti.

De telles pressions ont mis les coûts, les risques et les délais associés au développement et à la fabrication traditionnelle par lots sous examen approfondi. De plus, les instances de régulation soutiennent de plus en plus la fabrication en continue, et les fabricants se rendent compte que les coûts actuels de l'assurance qualité sont disproportionnellement élevés par rapport à d'autres domaines industriels, dans lesquels la production, la détection et l'élimination des produits non-conformes aux spécifications sont extrêmement faibles.

Pourtant, malgré le soutien des agences et le nombre croissant de preuves se positionnant en faveur de la fabrication en continue, des doutes subsistent. Des questions sont fréquemment posées sur :

- La capacité du CM (Continuous Manufacturing) à gérer autre chose que de grands volumes de médicaments à faible coût
- Les finances impliquées dans l'achat et l'installation d'équipements appropriés
- Si les instances de régulation peuvent suivre les développements techniques du process continu

- Et, peut-être de manière plus poignante, si les conservateurs de la fabrication en industrie pharmaceutique sauront prendre le taureau par les cornes et apprécier tous les avantages du «*going conti*» (- « *aller vers le continu* » en Français -).

En ce qui concerne les coûts, l'investissement initial dans toute solution CM va être un challenge financier ; mais, comme pour la mise en œuvre de toute technologie disruptive, les premières étapes demandent du temps, des efforts et des coûts, en y incluant les changements organisationnels associés.

II. Continuous Manufacturing

A. Introduction

1. Qu'est-ce que la fabrication en continue (Continuous Manufacturing)

Les techniques de fabrication continue ne sont pas nouvelles. À l'époque de la révolution industrielle, ils permettaient que des produits comme le papier soient fabriqués plus rapidement et en plus grandes quantités. Bien que le concept ait fait des percées dans le domaine du raffinage du pétrole et de la fabrication de produits chimiques il y a plus de 100 ans, il n'a commencé à être véritablement exploré dans le secteur pharmaceutique qu'au tournant de ce siècle. En commençant par les laboratoires de recherche universitaires, l'idée a été progressivement assimilée par les groupes de R&D de certaines des plus grandes sociétés pharmaceutiques, et l'élan ne cesse de croître. [1]

Le premier exemple d'un produit médicamenteux fabriqué en continu remonte à 2015, lorsqu'aux États-Unis la FDA a donné le feu vert à Vertex pour leur médicament combiné Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) contre la fibrose kystique. Janssen n'était pas loin derrière, avec l'approbation du médicament anti-VIH Prezista (darunavir) en 2016. Les deux entreprises ont fait des investissements importants dans les chaînes de production consacrées à la fabrication de ces produits pharmaceutiques finaux.

L'utilisation de la technologie de « fabrication en continue » pour fabriquer des principes actifs (P.A.) pharmaceutique suit de près. Bien que plusieurs organisations aient fait des investissements pour booster l'innovation dans ce domaine, le chef de file de l'industrie est sans doute Eli Lilly and Company, qui a établi une ligne de fabrication continue de premier plan sur son site de Kinsale en Irlande. Un processus continu en trois étapes synthétisant le préxasertib, un médicament expérimental contre le cancer, est utilisé pour fabriquer des lots d'essais cliniques dans des conditions GMP.

a) Avantages par rapport au lot

L'un des principaux avantages de la fabrication en continue par rapport aux lots traditionnels est qu'elle peut accroître son espace de traitement disponible, tant en termes de capacité que de capabilité. Non seulement la réduction efficace de la taille nécessaire de l'équipement réduit l'importance de l'espace de fabrication requis, mais rend également les paramètres de processus clés tels que la température et le pH plus

faciles à contrôler dans le processus chimique. Ce contrôle renforcé peut se traduire par une réduction des impuretés, et donc par une amélioration de la qualité du produit, en minimisant la probabilité de réactions secondaires qui sont courantes dans les réacteurs utilisés pour de grands lots.

La sécurité est évidemment un autre facteur important. Comme les réactions sont effectuées à une échelle beaucoup plus petite, les chimies énergétiques et les composés toxiques peuvent être manipulés avec beaucoup moins de risques, contrairement aux dangers beaucoup plus grands inhérents à un réacteur utilisé pour des lots de grand volume. De plus, un intermédiaire potentiellement instable peut être fabriqué in situ, puis utilisé immédiatement à l'étape suivante. L'échelle de temps rapide associée minimise les impacts de la dégradation de l'intermédiaire sur la sécurité et la qualité, et peut les éliminer complètement. De même, certains produits finaux sont instables aux conditions de réaction requises pour les fabriquer, et les réacteurs à débit continu sont généralement conçus pour minimiser le temps de séjour dans des conditions aussi difficiles.

De plus, les quantités commerciales pour les médicaments nouvellement développés peuvent être inférieures à celles de leurs homologues. Par exemple, certains médicaments sont très puissants ou ont un marché cible limité avec relativement peu de patients. Les petits lots commerciaux sont extrêmement coûteux à réaliser dans des équipements à grande échelle en raison des coûts élevés de l'infrastructure, ainsi que des procédures de vérification et de nettoyage encore nécessaires. Le développement d'un processus continu rend l'utilisation d'équipements dédiés, voire jetables, pour de petits volumes, réalisables dans de meilleures conditions ce qui pourrait avoir un impact sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement.

En explorant davantage les avantages commerciaux de la fabrication continue, il y a des exemples notables d'entreprises qui font des investissements importants dans les installations et l'équipement à la fin du processus de développement, seulement pour que le projet échoue à la phase III. L'investissement dans le traitement continu représente une approche à faible risque, bien que les coûts puissent être légèrement plus élevés pour l'élaboration des procédés, ils peuvent bien être considérablement plus faibles à long terme. Le même équipement qui a été utilisé pour le développement de processus et la fabrication à l'échelle pilote pourrait potentiellement être utilisé pour la fabrication commerciale, en minimisant, voire en évitant, les coûts d'infrastructure

supplémentaires, tout en rationalisant les efforts de validation des processus en termes de temps et de dépenses.

Un autre grand impact sur les échéanciers potentiels est le processus de mise à l'échelle. Il peut être très long et très coûteux de devoir passer d'une échelle de laboratoire à une échelle pilote pour les essais cliniques, puis à l'échelle commerciale finale. Avec un processus continu, la mise à l'échelle devient beaucoup plus facile, car le facteur d'échelle est beaucoup plus petit, et peut ne pas exister du tout : l'équipement qui est utilisé pour le développement du processus devient l'équipement commercial. Une grande partie du cycle de développement peut donc être considérablement réduite, sinon complètement éliminée. C'est un argument solide qui plaide en faveur de l'inclusion du flux continu dans les premières parties du développement d'un produit.

En matière de développement de processus, des bénéfices supplémentaires peuvent découler de la liberté d'explorer une fenêtre de possibilités de processus plus large dès le début. L'équipement commercial standard par lots peut avoir certaines limites en termes de température ou de pression, et par conséquent, le processus et le développement du produit sont obligés de fonctionner dans ces mêmes limites. L'exécution du processus en flux peut éliminer ces contraintes dès le départ, et des conditions plus extrêmes telles que des températures et des pressions élevées peuvent être explorées pour voir si elles peuvent accélérer la cinétique du processus, tout en réduisant le risque de problèmes de stabilité. Cette fenêtre plus large de paramètres potentiels peut être un outil puissant dans la phase de développement, et peut permettre à un processus d'être optimisé d'un point de vue chimique. Si la réaction peut être améliorée et rendue plus sélective et faire moins de produits secondaires en raison des ajustements fins sur ces conditions, il rendra l'ensemble du processus plus efficace et aura un impact nettement favorable sur l'efficacité du processus en réduisant, ou éliminant, les étapes de purification supplémentaires qui seront nécessaires plus tard.

b) Technologies applicables

Alors qu'en théorie tout processus synthétique peut être réalisé de façon continue, dans la pratique, la réaction chimique doit être relativement rapide. Si le temps de réaction ne peut être réduit en dessous de quelques heures, il est peu probable qu'il soit un bon candidat et qu'il s'éloigne de la fabrication en lots. Ceci mis à part, la plupart des technologies actuelles ont un analogue dans le monde continu, et le flux ouvre également certains types de chimies qui ne sont pas extensibles en utilisant les

processus par lots actuels. La photochimie est un type de réaction évident qui n'est généralement pas compatible avec les grands réacteurs utilisés pour les lots, mais en flux continu il y a une réelle opportunité d'utiliser cette chimie dans un cadre de production.

Le traitement en continu prend tout son sens avec ces types de réactions qui sont dangereuses à réaliser dans les réacteurs à lots. L'exemple le plus évident serait la chimie énergétique, puisqu'il est imprudent d'utiliser de grandes quantités d'explosifs dans un réacteur à lots. D'autres bons candidats comprennent des étapes impliquant des réactifs et des produits intermédiaires hautement toxiques, où la nécessité de les manipuler ou de les isoler peut être écartée, ainsi que sur des réactions où une température ou une pression très élevée est nécessaire. Si un processus a une fenêtre de fonctionnement très serrée où tout écart par rapport aux conditions idéales aura un impact négatif sur la qualité, ce sera également un bon candidat, en raison des capacités de contrôle améliorées.

c) Processus en plusieurs étapes

Un autre avantage clé du flux continu est la possibilité de connecter plusieurs modules ensemble afin que plusieurs étapes puissent être effectuées sans devoir isoler les intermédiaires. Dans certains cas, il est aussi simple que de connecter un module au suivant en série, où la sortie de la première étape est l'alimentation directe pour le prochain, sans l'impact de rendement dû à l'isolation du produit. Ceci est particulièrement avantageux si cet intermédiaire est toxique ou génotoxique, en réduisant les précautions de sécurité qui seront requises. Il est également idéal si le produit intermédiaire est instable, ce qui a également un impact positif sur le rendement et la qualité. Un autre intérêt financier est que l'équipement et le temps qui seraient autrement nécessaires pour l'isolement sont inutiles.

Dans certains cas, la connexion directe entre deux étapes peut ne pas être possible en raison des défis logistiques et des changements dans le flux de produits, mais ces problèmes peuvent être résolus en introduisant un réservoir d'appoint pour capter le produit d'une étape, où il peut s'accumuler pendant une courte période avant d'être injecté dans l'étape suivante, ce qui facilite le processus global en plusieurs étapes. Cela donne également une certaine marge de manœuvre en cas de perturbation du processus ou de défaillance mécanique, tout en fournissant un point d'intérêt naturel

dans le processus d'identification des lots et d'échantillonnage et d'analyse hors ligne traditionnels.

Il est également possible de diminuer le potentiel de contamination croisée entre les produits, ce qui peut être un problème particulier dans une installation polyvalente qui n'est pas dédiée à un seul produit. Bien que le coût des petits réacteurs et de l'équipement ne soit certainement pas négligeable, il est nettement inférieur à l'investissement requis pour les machines par lots. Mais si un ingrédient ou un procédé est très destructeur pour l'équipement ou présente un risque élevé de contamination, il pourrait être possible de considérer l'équipement comme jetable. Ce n'est évidemment pas le cas avec une installation de grande série polyvalente, qui doit être soigneusement nettoyée avant d'exécuter un processus différent.

Certaines chimies sont notoirement connues sous le nom de « magie noire », et échouent parfois pour des raisons inconnues. La mise en production en lots de matériaux de grande valeur, où la possibilité d'échec est élevée, n'est pas une proposition attrayante. Toutefois, le flux continu peut aider à atténuer ce problème. La surveillance en temps réel de la qualité du produit à partir d'un réacteur à débit continu permet de réacheminer les matériaux non conformes à la norme vers un réservoir de stockage pour recyclage ou élimination. Une fois que les paramètres sont réglés et que la réaction fonctionne bien, un produit propre et de bonne qualité peut être recueilli.

2. Quelles utilisations du Continuous production et du Continuous manufacturing dans les domaines chimiques et pharmaceutiques

La méthode de fabrication en continue fût utilisée avant tout, comme dit précédemment, dans le domaine papetière, textile & de la sidérurgie, mais elle a su s'étendre dans le domaine du raffinage de pétrole ainsi que dans le chimique [2]. Sa récente utilisation dans le domaine pharmaceutique soulève des questions sur les besoins du secteur et son utilité actuelle, mais aussi sur les limites techniques et financières demeurants jusque-là.

Cet usage dans le domaine pharmaceutique est encore relativement nouveau quand on le compare à celui dans le domaine chimique : bien qu'étant très liés, une brève présentation de son évolution et son utilisation dans chacun d'entre eux est nécessaire.

a) Domaine Chimique

(1) Exemple d'utilisation dans le domaine chimique

C'est dans l'industrie et la production de produits chimiques que l'exploitation de la méthode de fabrication en continue fût la plus impressionnante.

Notamment, l'une des utilisations qui permit cet essor fut la production d'ammoniac suite aux travaux de recherche du Professeur Fritz Haber, ingénieur chimiste allemand. Au début du XXe siècle, le Pr. Haber développa un procédé de formation catalytique de l'ammoniac à partir d'hydrogène et d'azote (Figure 1) [3] [4]. Par la suite, BASF adoptera le procédé en 1909 sous l'impulsion de Carl Bosch [5]. BASF, pour « **Badische Anilin- & Soda-Fabrik** », étant à ce moment-là un acteur majeur de l'industrie chimique européenne [6]. Pour ses travaux, le Pr. Haber reçut le Prix Nobel de Chimie en 1918.

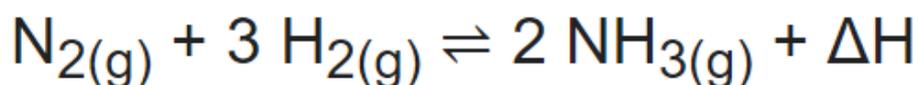


Figure 1 : Le procédé Haber-Bosh consiste à favoriser la réaction exothermique de l'équation chimique à l'équilibre

Bosch et ses collaborateurs durent résoudre plusieurs problèmes techniques de 1909 à 1913. Par exemple, pour maintenir l'intégrité physique des appareils de production en

cas de bris, il fallait que le système de production soit rapidement arrêté : ils mirent au point un ensemble d'instruments destinés à surveiller l'évolution en continu des réactions chimiques, une nouveauté à l'époque (Figure 2). Ce sont ces instruments qui introduisirent le concept de surveillance en continu, ce qui par inspirera par la suite le développement des « Process Analytical Technology ».

Suite à l'apport déterminant de Bosch à son industrialisation, cette méthode de synthèse de l'ammoniac est aussi appelée « Procédé Haber-Bosch ».

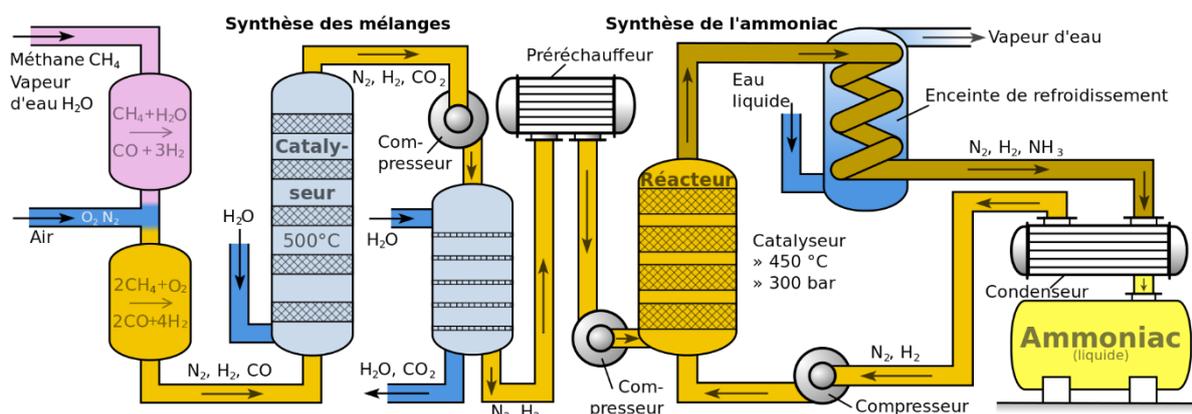


Figure 2 : Diagramme sommaire montrant une application industrielle du procédé Haber-Bosch

Cette innovation fut une étape importante dans la chimie industrielle, puisqu'elle permit la production en masse de produits azotés, comme les engrais et les explosifs. D'autres procédés du même acabit virent le jour durant la décennie suivante. Cet élan productif continua alors sans obstacle, avec une production mondiale d'ammoniac synthétique qui passa à 500 000 tonnes par an en 1927, à 265 000 tonnes par jour en 2007 [7].

b) Domaine Pharmaceutique

(1) *Modèle de fabrication conventionnelle (fabrication par lot)*

La fabrication de produits pharmaceutiques peut se faire de bien des manières. Cependant, dans le cas des formes solides, notamment les comprimés, les procédés de fabrication sont maintenant bien connus et peuvent être qualifiés de conventionnels.

Des variantes de processus de fabrication de produits médicamenteux par lot typique sont illustrées à la Figure 3, le plus simple étant un processus de compression directe. Dans ce cas, un mélange d'un excipient et d'un principe actif est formé dans un grand mélangeur discontinu, et est ensuite envoyé en compression directe. L'homogénéité du

mélange peut être augmentée grâce à la granulation du mélange de poudre après le mélange pour éviter la ségrégation. La granulation humide est un processus mature qui a été largement utilisé pour former des grains avant la formation finale de la forme galénique via la compression. [8]

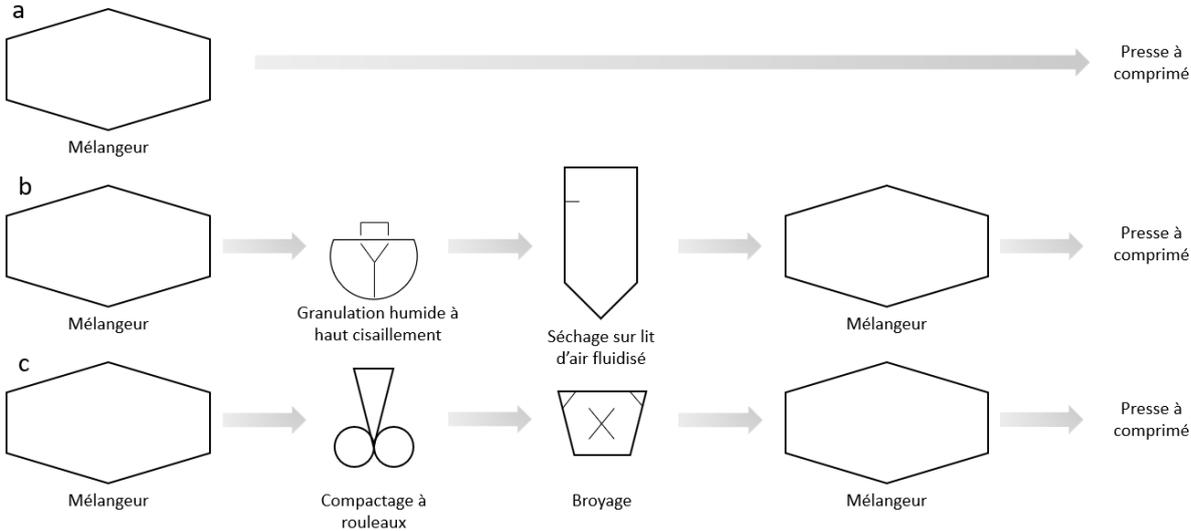


Figure 3 : Panel de fabrication par lot : *Fabrication de produits médicamenteux par lot : (a) Compression direct, (b) Granulation humide, et (c) Compactage par rouleaux. Les flèches représentent les transferts de lot entre les unités d’opérations.*

Ces procédés ont plusieurs avantages et défauts. Ces derniers sont notamment dus à la nature lente et variable de la fabrication conventionnelle (Voir Figure 4).

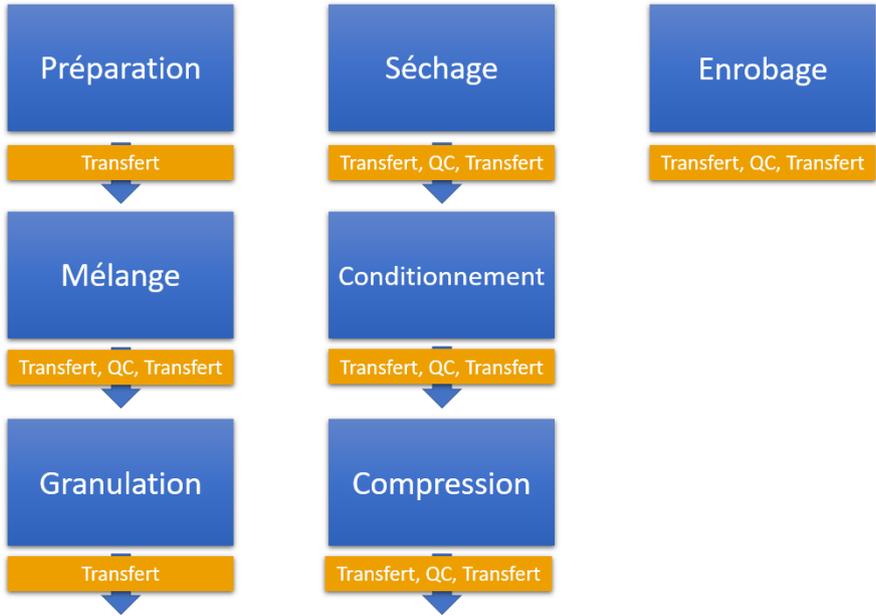


Figure 4 : Fabrication traditionnelle Lent et Variable

Ces différentes étapes sont segmentées, techniques, laborieuses, et nécessitent l'intervention de personnes qualifiées pour pouvoir poursuivre.

Dans le cadre d'une granulation par voie humide, avec une technique classique « Polyphasique », les étapes possibles sont : [9]

- Préparation
- Mélange à sec
- Mouillage -Granulation humide
- Séchage
- Calibrage
- (Addition phase externe – Mélange)
- Compression
- Enrobage

Les paramètres à maîtriser lors de chaque étape de la granulation humide sont listés en **Annexe 1**.

(a) Mélange à sec

C'est la 1^{ère} étape de fabrication à proprement parler. Un mélange idéal est un mélange dans lequel toutes les particules de chaque matériau sont distribuées uniformément ; aussi il est impossible à réaliser. On tend vers un état d'équilibre dans lequel la possibilité de rencontrer la proportion souhaitée est constante en tous points.

L'objectif est d'avoir un mélange homogène, stable, qui permet une bonne granulation et compression par la suite : c'est le mélange randomisé (*Mélange pour lequel la probabilité de trouver un échantillon d'une composition donnée soit la même dans tous les points du mélange*).

Un mélange ordonné, avec l'adhésion des plus petites particules sur les plus grosses grâce aux forces électrostatiques est aussi plus stable.

Les facteurs importants sont la granulométrie des particules utilisées, leur densité (*Ici le temps de stockage avant utilisation est important, puisqu'il se passe un phénomène de sédimentation dû aux différences de masses volumiques des composants*), résistances mécaniques, proportions des différents composants, et les conditions opératoires.

Des **paramètres critiques** sont à signaler ici :

- Intrinsèques :

- La taille du principe actif et des excipients
- La rugosité de surface
- La composition
- Extrinsèques :
 - Les conditions mécaniques
 - Les conditions d'humidité relative

Les mélangeurs utilisés sont de plusieurs natures :

- Mélangeurs à cuve mobile
 - Mélangeur à tambour rotatif
 - Mélangeur double cône
 - Mélangeur en V
 - Mélangeur turbula
- Mélangeurs à cuve fixe
 - Mélangeur horizontal à ruban
 - Mélangeur à bras en Z
 - Mélangeur à turbine
 - Mélangeur Lodige® ou à socs
 - Mélangeur à vis
- Mélangeurs broyeurs
 - Broyeurs à boulets
 - Broyeurs à hélice

(b) Mouillage – Granulation humide

Après le mélange, la poudre va être acheminée vers un granulateur. L'objectif est la « fixation » du mélange, une densification des particules, et une modification des états de surface.

Contrairement à la granulation simple (=sèche), dans le cadre d'une granulation humide il faut apporter un liquide de mouillage pour granuler (densifier) proprement le mélange.

Le principe de la granulation humide est d'obtenir un état capillaire de la préparation via la formation de « ponts liquides » entre les particules qui vont alors donner naissance à des « ponts solides » après séchage, tout cela pour permettre une agglomération des particules.

Les **paramètres importants** ici sont :

- La température du liquide de mouillage
- La vitesse d'addition du liquide
- La quantité de liquide à utiliser
- La durée totale de l'opération

Les granulateurs utilisés sont de plusieurs natures :

- Granulateur oscillant (9)
- Granulateur rotatif (10)
- Granulateur à cylindres (11)

Il existe également des mélangeurs granulateurs :

- Lodige® avec couteaux rotatifs
- Diosna®
- Grall®

(Pour la technique monophasique, on retrouve par exemple les Turbo Sphère Moritz®, les Roto processeurs)

Les illustrations de quelques mélangeurs et granulateurs sont en **Annexe 2**.

(c) Liquide de mouillage

Le liant et le liquide de mouillage sont essentiels à maîtriser. Les **critères de choix importants** sont :

- Liant :
 - Inertie, innocuité
 - Hydrophilie
 - Solvants associés
 - % d'incorporation (entre 5 et 10%)
 - Mode d'incorporation (à sec, en solution)
 - Degré de solubilité (solubilisation à froid préférentiellement)
 - Dispersion liante facile à obtenir
 - Faible viscosité
 - Standardisation facile
 - Automatisable

- Non-hygroscopique
- Coût
- Liquide de mouillage :
 - Liquide volatile
 - Pureté

(d) Séchage

L'étape de séchage peut se faire directement en granulateur selon les modèles utilisés. Dans le cas d'une utilisation d'un séchoir externe, des étapes de transports et de stockage s'ajoutent au processus de fabrication.

La cinétique dépend de la température et de la vitesse de l'air. C'est cela qui va définir la structure du grain ainsi fabriqué.

Lors de cette étape, de nombreux problèmes peuvent arriver, notamment lors de transpositions industrielles dûes à la taille du matériel et de son type (ex : étuve, lit d'air).

Il faut définir avec soin les conditions du mouillage et du séchage afin d'assurer la reproductibilité des lots et de la transposition dans le cas d'un développement galénique.

B. Méthode de fabrication en continue

Voici résumé quelques différences entre la fabrication par « Lot » et la fabrication en « Continue » [10]

Lot :

- Plus grande empreinte sur les installations et équipements
- Espace de conception et stratégie de contrôle plus simples
- Cadre réglementaire et de conformité bien défini
- Perte de rendement plus importante avec potentiellement des lots entiers perdus
- La démonstration de la conformité et de la qualité se limite qu'à un lot

Continue :

- Plus petite empreinte sur les installations et équipements
- Espace de conception et stratégie de contrôle plus complexes
- Nouveau cadre réglementaire et de conformité

- Perte de rendement réduite grâce à la capacité de séparer les matériaux inconsistants
- La démonstration de la conformité et de la qualité peut potentiellement s'étendre à des lots beaucoup plus grands.

Définition d'ingénierie

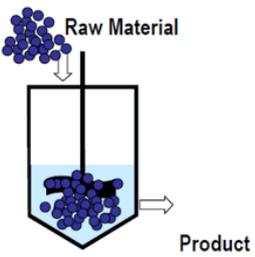
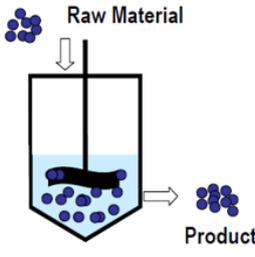
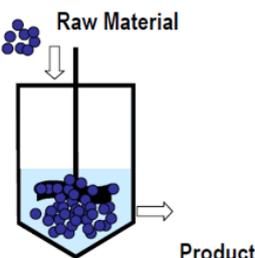
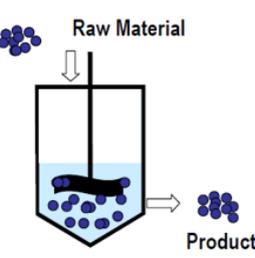
	Fabrication par lot	Fabrication en continue	
	<p>Tous les matériaux sont chargés avant le début du processus et déchargés à la fin de celui-ci.</p> <p><i>Exemple : Mélange, Lyophilisation, certaines réactions</i></p>	<p>Les matériaux sont simultanément chargés et déchargés du processus.</p> <p><i>Exemple : Raffinage du pétrole, un grande partie de la transformation alimentaire</i></p>	
Autres variantes de fabrication			
	Fabrication semi-lot (alimenté en discontinu)	Fabrication semi-continue	
	<p>Les matériaux sont ajoutés pendant le traitement et déchargés à la fin du traitement</p> <p><i>Exemple : Granulation humide, Fermentation</i></p>	<p>Comme la fabrication continue, mais pour une période de temps discrète</p> <p><i>Exemple : Rouleau de compactage, Compression de comprimés</i></p>	

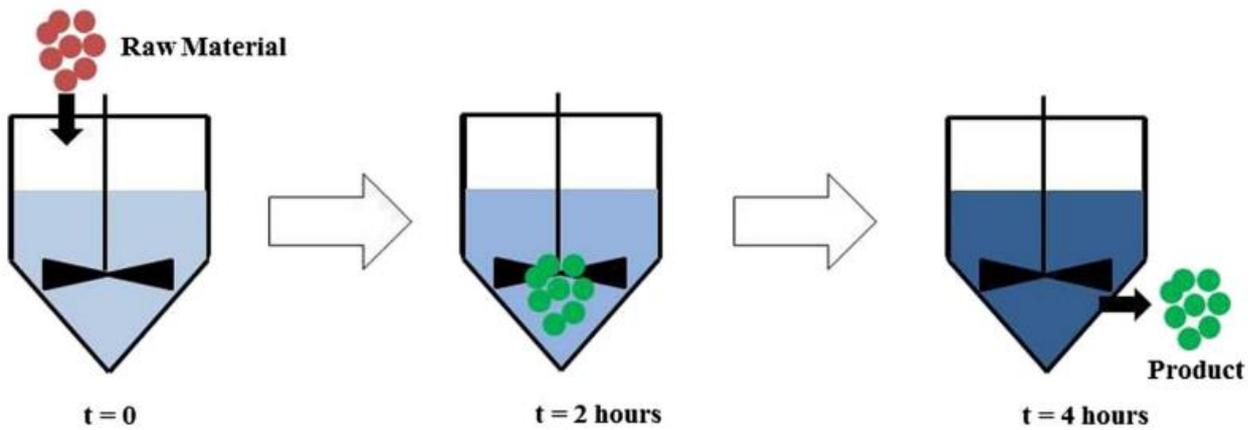
Tableau 1 : Ingénierie et variantes de fabrication Lot vs Continue

Le Tableau 1 montre les différences fondamentales sur la charge et la décharge de matériaux entre les deux techniques.

Dans le cas d'une fabrication par Lot : La ou les matières premières sont chargées dans le système au début du processus et le produit est déchargé en une seule fois plus tard. Aucun ingrédient ne traverse les limites du système entre le moment où la ou les matières premières sont chargées, et le moment où le produit est déchargé. (Figure 5 (a)).

Et dans le cas d'une fabrication en Continue : Le ou les matériaux et le produit sont respectivement chargés et déchargés du système en continu pendant toute la durée du processus. (Figure 5 (b)).

(a) Batch Manufacturing



(b) Continuous Manufacturing

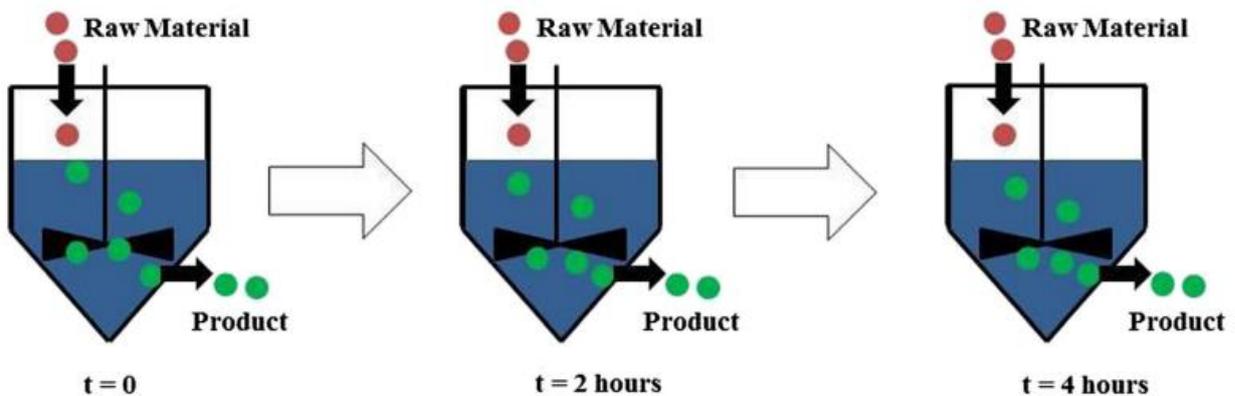


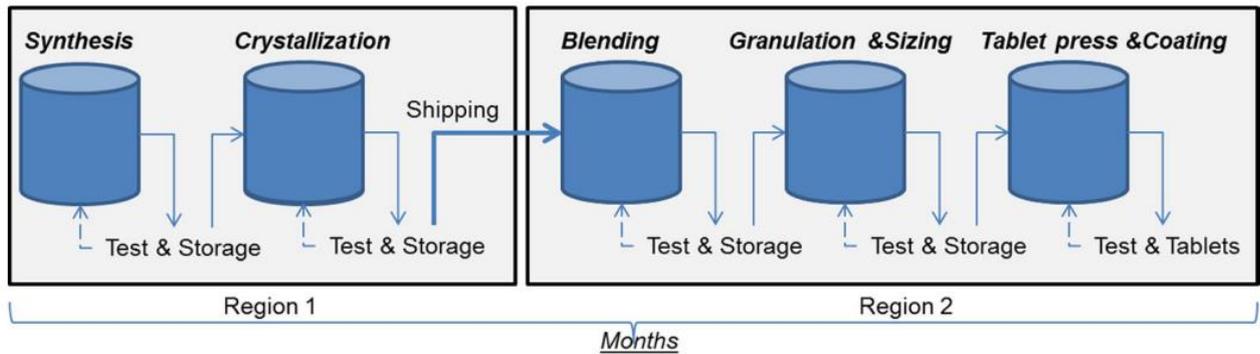
Figure 5 : Une représentation simple de deux types de fabrications.

(a) Fabrication par lot : le ou les matériaux sont chargés avant le début du traitement et le produit est déchargé à la fin du processus.

(b) Fabrication en continue : le(s) matériau(x) et le produit sont simultanément chargés et déchargé du processus en continu pendant toute la durée de traitement.[12]

La figure 6 illustre un exemple de la vision future de la fabrication pharmaceutique en continu dans laquelle (1) des opérations unitaires continues individuelles sont connectées pour former un processus de fabrication intégré, (2) des systèmes de technologie analytique de procédés (PAT) sont utilisés pour fournir des données en temps réel pour la surveillance et le contrôle des processus, et (3) des systèmes de contrôle des processus sont mis en œuvre pour atténuer l'impact de la variabilité des matières premières et des processus sur la qualité des produits finis.

A typical batch manufacturing process



A conceptual integrated continuous manufacturing process

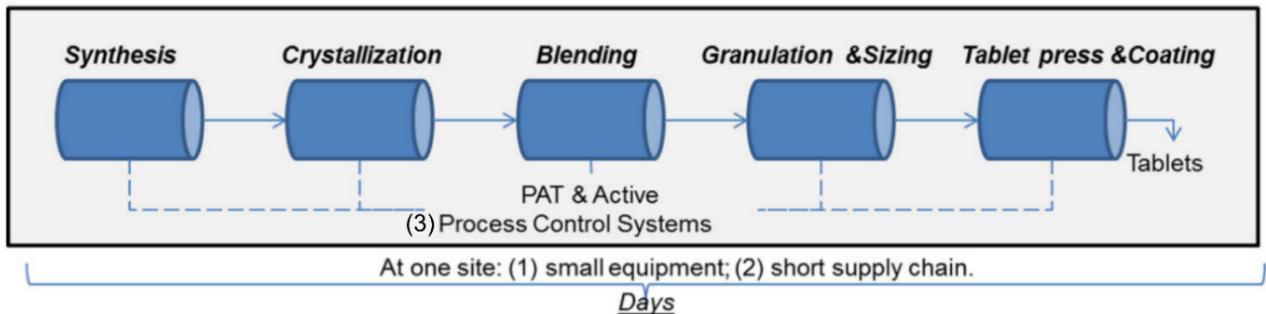


Figure 6 : Un processus de fabrication par lots typique pour les comprimés et un concept de processus de fabrication continue entièrement intégré. [12]

1. Procédé Général / Etape de fabrication

La fabrication en continu implique de connecter les différentes unités et moyens de production ensemble, afin que l'alimentation des différentes parties mécaniques se face au fur et à mesure tout au long du processus.

La fabrication continue est caractérisée par : [13]

- L'intégration de toutes les unités d'opérations ; et,
- Le principe de « Une entrée, une sortie ».

Dans les cas les plus simples, la connexion de quelques étapes suffit à qualifier le procédé comme étant continu, ou partiellement continu. Par ailleurs, lorsque c'est l'intégralité des étapes du processus de production qui se retrouvent connectée ensemble (voir Figure 7), on peut dénommer le procédé comme étant entièrement continu et automatisé.

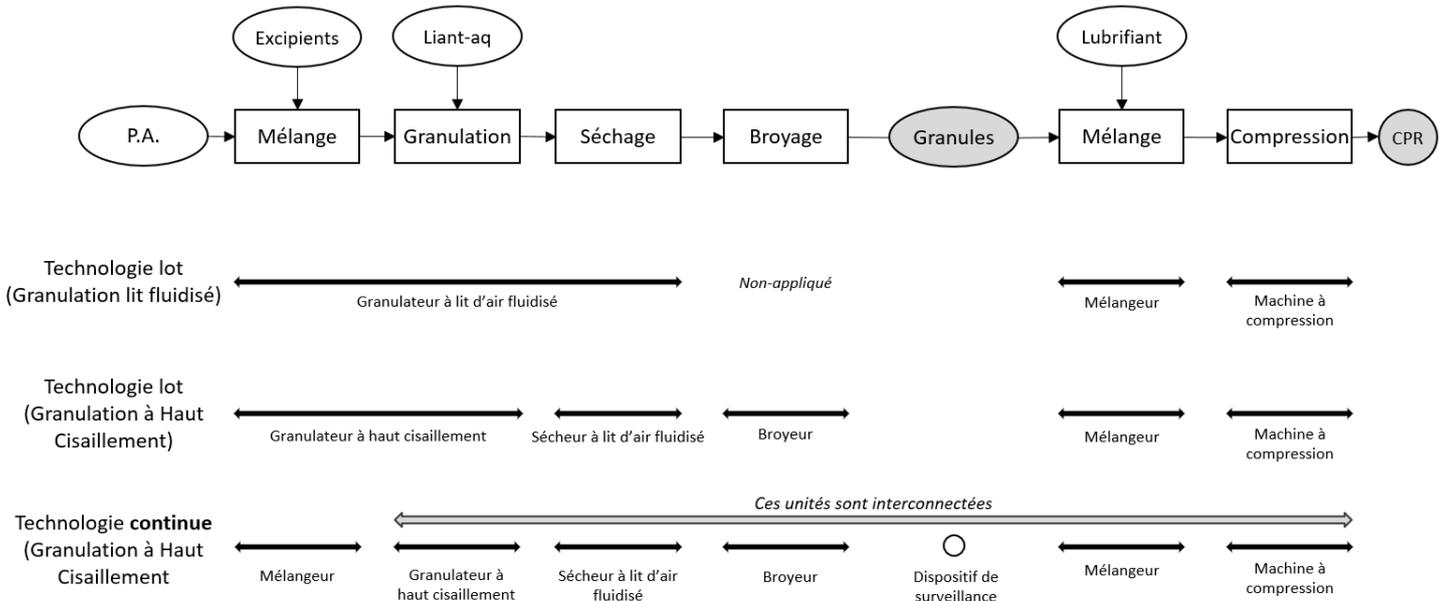


Figure 7 : Les technologies et étapes de la granulation en fabrication par lot et en fabrication continue [11, 14]

L'application ne se limite pas à la fabrication de formes solides, elle se rapporte déjà très bien et depuis plus longtemps sur la fabrication de produits sous formes liquide (Phase organique & Phase aqueuse).

En effet, comme montré dans la Figure 8, le design et les connexions de plusieurs étapes de synthèse et de séparation en continue sur une ligne de production liquide sont plus simple à établir-tester-mesurer par rapport à la forme solide.

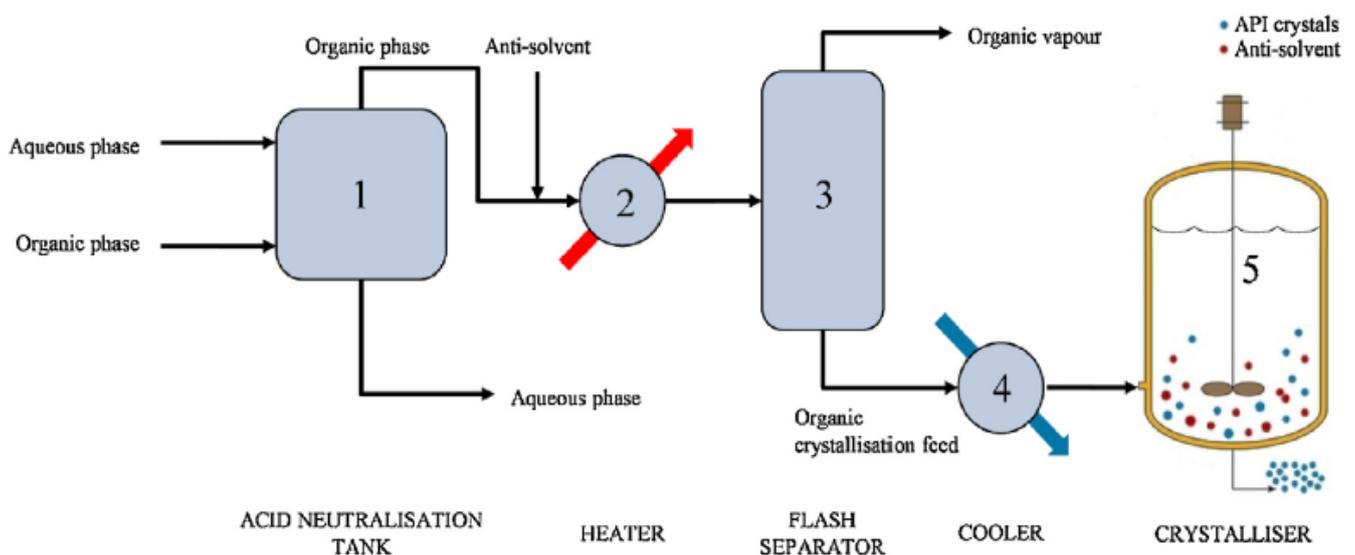


Figure 8 : Design conceptuel généralisé du système de séparation continue [15]

D'autres systèmes de développement chimiques et pharmaceutique en profitent, telles que :

- L'« émulsification membranaire continue » :
Intégré à un réacteur à flux oscillatoire de faire une oxydation biphasique continue [16] améliorant de ce fait l'économie d'énergie et de coûts de ces réactions.
- Les processus de « nitratisation aromatique et de désamination hydrolytique », ainsi que de « N-nitration et de réarrangement N- vers C- » :
Des réactions hautement exothermique et énergétique, qui ont montrés un rendement et une pureté très supérieurs avec l'utilisation d'un flow continu sur la synthèse [17] offrant ainsi une réduction du coût des matières premières et des étapes de purifications ultérieures, ainsi qu'une plus grande sécurité lors des réactions chimiques.
- L'extraction Liquide-Liquide pour la purification :
En démontrant que l'extraction de l'Atropine est bien plus robuste et efficace via le process en continu [18] permettant même d'éviter aux impuretés potentiellement produites de contaminer l'isomère et/ou l'énantiomère souhaité. [19]

Une utilisation en biotechnologie et bio-production est aussi possible, en établissant des connexions entre bioréacteurs, outils de séparation cellulaire et les différentes cuves nécessaires à une ligne complète de bio-production tel que montré dans la Figure 9.

[20]

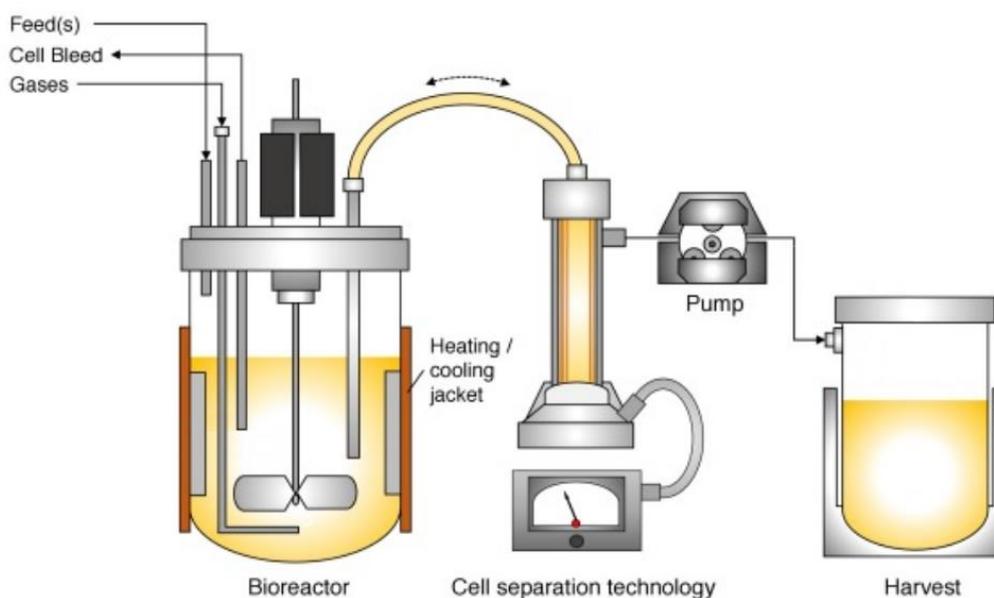


Figure 9 : Schéma montrant un process de bio-production en continu [20]

Les process sont à peu près équivalents dans toutes les formes de production (Produits chimiques solides/ liquides, Produits biologiques, etc.). Il exige une interconnexion entre les différents modules de fabrication pour pouvoir organiser un apport continu en entrée, et un produit résultant en continu en sortie.

2. Cas particulier des formes sèches

Dans le cadre d'une vision plus pérenne du processus de fabrication continue, il faut s'attarder sur la particularité des formes sèches. En effet, c'est là que se situe le point d'orgue du développement de la technique dans le domaine pharmaceutique. Les différentes techniques de fabrication de formes sèches sont visibles dans la Figure 10.

Les entreprises pharmaceutiques fabricantes de formes solides conventionnelles (comprimés, capsules) sont très intéressées pour remplacer les processus de fabrication par lots vers un processus de fabrication continue. [13]

Les matières premières sont continuellement introduites dans le processus, tandis que les produits finaux sont évacués en continu à la même vitesse. [21] Plusieurs étapes de fabrication, actuellement utilisées dans la fabrication par lots, sont continues, tel que :

- Alimentation
- Broyage
- Compactage par rouleaux, qui est une technique de granulation sèche
- Compression, où un mélange du P.A. et des excipients est compressé en comprimé
- Séchage par atomisation, dans lequel un liquide est atomisé en gouttelettes puis séché dans un flux d'air chaud

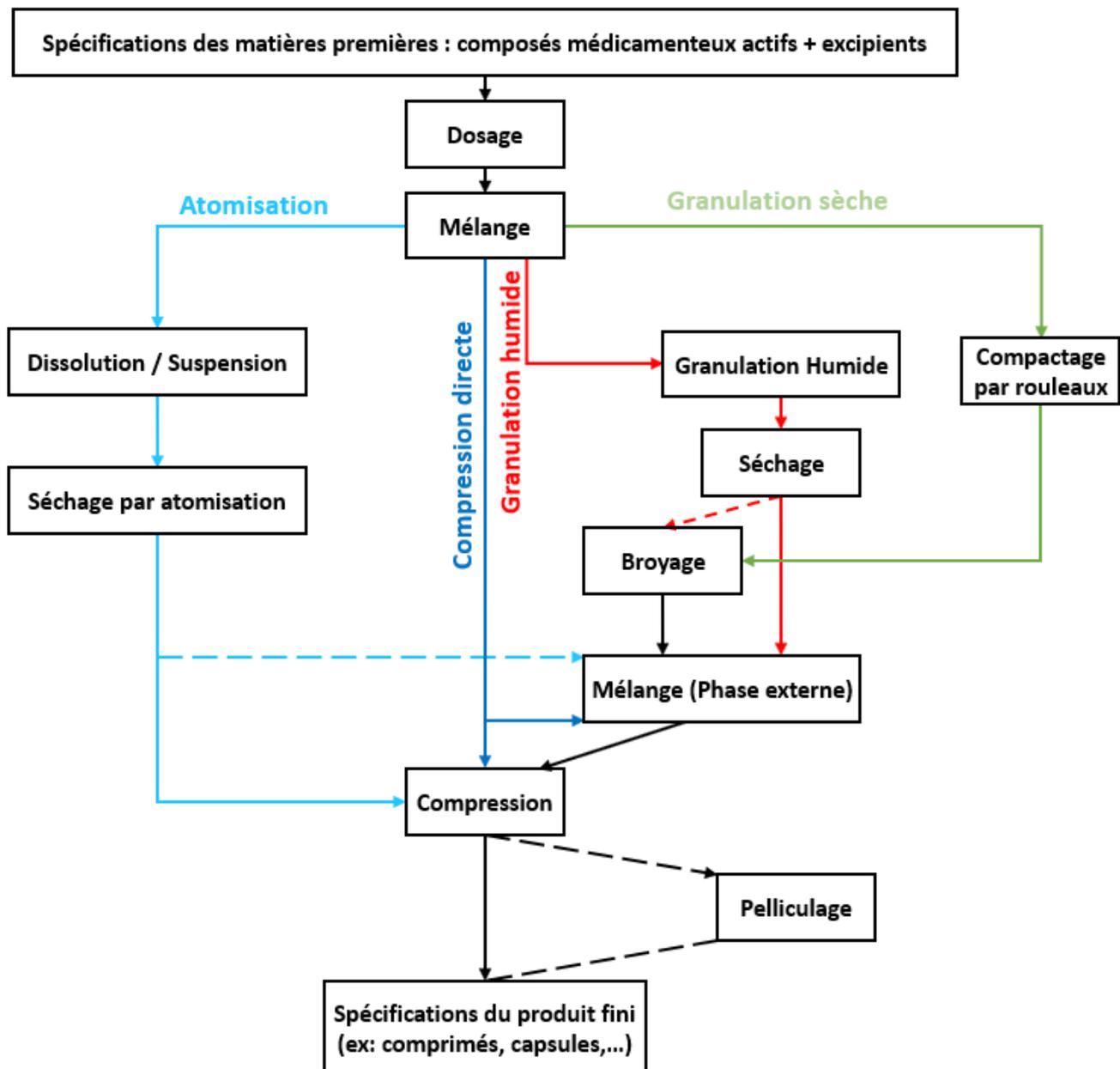


Figure 10 : Processus industriels les plus utilisés pour la production pharmaceutique de formes solides

Il est évident que, pour une production en continu, un contrôle qualité en temps réel est indispensable, d'où la nécessité d'investir dans les technologies analytiques des procédés (PAT). Dans la perspective du programme européen pour la recherche et l'innovation « Horizon 2020 » [22], l'*European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS)* a également souligné la nécessité d'avoir des instruments de mesures appropriés, afin de rendre la fabrication en continu d'une façon LEAN SIX SIGMA possible. [23]

3. Avantages de l'innovation du Continuous Manufacturing

Qui a-t-il à innover ?

- Pas de transposition industrielle
- Transfert de produit facile
- Taux de production variable
- Réduire le temps d'arrivée sur le marché
- Réduction des coûts

La fabrication en continu apporte plusieurs avantages : [9] [24]

- Réduction des coûts de fabrication, notamment sur le long terme grâce à une stabilité accrue et des délais réduits
- Réduction des coûts de stockage et de transport
- Des temps de production plus courts - réduire les temps de fabrication de quelques semaines à quelques jours n'est pas inhabituel
- Réduction de la main d'œuvre et du risque d'erreur humaine
- Moins d'étapes = Efficacité accrue
- Equipements et installations plus petites :
 - Opérations plus flexibles
 - Stocks réduits
 - Réduction des coûts d'investissement, moins de matériaux en cours de fabrication
 - Empreinte écologique réduite
- La qualité est améliorée et constante, en facilitant la détection et la correction des erreurs
- L'adaptation aux besoins de production est plus efficace que la fabrication par lots
- La surveillance est plus efficace car les processus de fabrication en continu utilisent généralement des techniques de surveillance automatisées et une maintenance prédictive :
 - Surveillance et contrôle en ligne pour une meilleure assurance qualité des produits en temps réel
 - Approprié pour tester les stratégies du « Real Time Release » (=Libération en temps réel)

Le temps et le coût sont deux des facteurs importants dans cette méthode. La fabrication continue peut fonctionner 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 jusqu'à ce que la

production soit terminée, ce qui signifie qu'il est possible de minimiser les implications en matière de main-d'œuvre et de coûts du démarrage et de l'arrêt de la production entre les lots. Cela signifie souvent que le temps nécessaire pour fabriquer le volume complet de la production est réduit.

En termes d'économies de coûts, la fabrication en continu peut également maximiser le débit, ainsi que réduire la probabilité d'un rejet de lots coûteux en cas de problème. Comme les réactions se déroulent à une échelle beaucoup plus petite, seule une petite quantité de produit serait perdue en cas de défaillance, ce qui pourrait permettre d'économiser énormément d'argent et de matières premières.

Concernant l'atténuation des risques, le contrôle accru et l'utilisation de plus petites quantités sont particulièrement utiles lors de la manipulation de matières dangereuses, car le potentiel de réactions indésirables dues à une fluctuation des conditions est réduit. En production continue, il est possible d'amoinrir les agents réactifs dès qu'ils ont été utilisés et de stopper immédiatement tout ajout de catalyseur au lieu d'attendre la fin d'un cycle discontinu. L'ensemble est également facilement automatisé, ce qui réduit le potentiel d'erreur humaine.

L'utilisation d'un processus qui s'exécute jusqu'à la fin d'une production signifie également qu'il y a moins de risques de variations de qualité dans le produit final ou d'écarts dans la fiabilité du processus. [25]

Lors de production par lots, les défauts ne sont parfois détectés qu'une fois le lot complet terminé. La production en flux continu facilite la détection des défauts et leur résolution. Lorsque les premiers produits finaux sont terminés, il est possible d'ajuster le processus si nécessaire afin d'éviter facilement les défauts. [26]

De plus, la fabrication continue est une technique plus maniable, ce qui facilite grandement la mise à l'échelle de la production. Dans ce cas par exemple, cela signifie simplement que le processus de fabrication continu dure plus longtemps. En d'autres termes, il est beaucoup plus facile avec la fabrication en continu de faire correspondre l'offre à la demande plutôt qu'avec la fabrication par lots.

La fabrication continue rend également le suivi et la traçabilité plus flexible, c'est-à-dire qu'au lieu qu'un lot soit défini par l'équipement utilisé pour sa fabrication, vous pouvez plutôt définir la quantité de lot d'un médicament en fonction d'éléments tels qu'une période de temps ou la quantité fabriquée. Cela permet d'avoir des tailles de lots plus petites, ce qui signifie moins de déchets lorsque des défauts sont détectés dans un lot.

4. Obstacles potentiels du Continuous Manufacturing

Cependant, il est également important de considérer d'autres facteurs qui pourraient avoir un impact sur le calendrier du projet.

Alors que le temps de mise sur le marché peut très bien être réduit pour votre client, une fois que vous avez terminé un projet, vous devez nettoyer soigneusement vos réacteurs continus pour éviter la contamination croisée. En tant que réseau de canalisations de longueur et de diamètre variables, le nettoyage d'un réacteur à flux est un processus assez complexe, qui peut avoir un impact sur les délais d'exécution internes et entraîner un retard dans le lancement de nouveaux projets.

Le principal avantage de la fabrication par lots est le fait qu'elle est bien établie et qu'elle fonctionne. De plus, les entreprises pharmaceutiques ont l'approbation des instances de régulation pour leurs produits basés sur la fabrication par lots. Les chaînes d'approvisionnements sont établies et efficaces.

Pour toutes ces raisons, passer d'une fabrication par lots à une fabrication en continue pour des procédés existants est une opération importante. Il y a notamment l'investissement requis dans de nouveaux équipements, les risques liées à l'introduction d'un nouveau procédé et le temps qu'il faut pour le développer, former les équipes de production, etc.

Enfin, il y a aussi le fait que la fabrication par lots est la seule méthode viable pour produire certains médicaments, bien que cela puisse changer à mesure que de nouvelles technologies sont développées.

Bien qu'il y ait des avantages à la fabrication par lots, il y a aussi des inconvénients. Par exemple le temps nécessaire pour produire un produit en utilisant la fabrication par lots, le temps de maintien qui augmente également le risque de dégradation des matériaux, ou encore la mise à l'échelle de la production qui peut être un défi pour l'entreprise. Ce dernier exemple s'applique particulièrement à l'augmentation de la production. Pour augmenter la production dans un processus de fabrication par lots, vous devez généralement augmenter votre équipement. Cela demande du temps, de l'argent et de l'espace supplémentaire. [24]

Les deux procédés ont leurs avantages et leurs inconvénients. Cependant, en raison du coût réduit, de la qualité accrue et de la productivité accrue, la fabrication en continue peut facilement être le meilleur choix dans la plupart des projets de production.[26]

5. Acteurs dans le domaine Pharmaceutique

Pour les entreprises pharmaceutiques, deux barrières se dressent quant à l'adoption de la fabrication en continu. Elles concernent davantage la question de la rentabilité que les défis techniques, bien qu'il y ait des problèmes techniques à résoudre. [27]

La proposition de valeur pour les entreprises comprend :

- La réduction du nombre d'étapes impliquées dans la fabrication
- La réduction du besoin d'intervention humaine pendant les étapes intermédiaires de la production
- Une sécurité améliorée
- Un temps de traitement raccourci
- Des besoins en équipements et installations plus petits
- Des opérations plus flexibles
- Des dépenses d'investissement réduites
- Une empreinte environnementale réduite
- La faisabilité de la fabrication de petits lots économiques
- Une surveillance en ligne pour un meilleur contrôle de la qualité
- La libération en temps réel du produit final.

Cela n'enlève pourtant pas la motivation des entreprises pharmaceutiques à vouloir s'investir dans le développement de cette technologie. En effet, de nombreuses discussions et conférences s'organisent entre les partenaires commerciaux, chercheurs universitaires, et entreprises pharmaceutiques depuis le début des années 2010. Les grands thèmes et axes d'études nouvelles sont à la fois présentés et débattus lors de grandes rencontres internationales tel que le « Global Pharma Manufacturing Summit », organisée annuellement aux Etats-Unis. [Voir **Annexe 3**]

L'on y retrouve des entreprises pharmaceutiques bien connus pour leur intérêt dans le CM telles que *Vertex®*, *Novartis®*, *Abbott®*, *AstraZeneca®*, *Sanofi®*, *Pfizer®*, *Janssen®*, *GSK®* ou bien *Merck®*; mais aussi de nouvelles entreprises s'étant spécialisées dans cette méthode de fabrication nouvellement appliquée aux produits pharmaceutiques comme *GEA®* ou *CONTINUUS Pharmaceuticals®*.

De nombreux articles et études, parfois en partenariat direct avec des laboratoires universitaires ou des entreprises pharmaceutiques, ont été faites ces dernières années. Quelques-unes d'entre-elles sont listées en **Annexe 4**.

6. Ingénieries & Tests

À mesure que les processus de fabrication continue de produits pharmaceutiques sortent des laboratoires pour aller dans des environnements de production, des questions concernant la capacité des équipements à produire de manière fiable et conforme des produits de haute qualité pendant de longues périodes ont été soulevées. [28]

a) GEA

En 2012, souhaitant enquêter, GEA® (*entreprise Allemande autrefois spécialisée dans les métaux et ayant depuis le début des années 2010 massivement investit et entreprit dans l'ingénierie de fabrication en continue*), furent déjà les pionniers du remplissage aseptique en continu en ayant réussi à faire fonctionner leur remplisseuse en continu « Procomac® » pendant 120 heures d'affilés (= 5 jours). [*Aujourd'hui, leur équipement « Procomac Modulbloc® » permet un remplissage aseptique en continu pendant une durée de 165 heures*]. [29]

Par la suite, des tests sur des lignes de production de produits solides furent développés.

Déjà en 2013, Vertex®, une entreprise pharmaceutique pionnière dans le développement du CM, s'est affilié avec GEA® afin de développer ce que seront les premiers prototypes de lignes de fabrication continue pour formes solides de l'entreprise Allemande. [29.2]

C'est en 2018, en collaboration avec MSD® (*un nom commercial de Merck®*), que GEA® a fait fonctionner avec succès et de façon fiable et robuste leur système de compression directe continue « ConsiGma CDC 50 » pendant une période de 120 heures. L'essai a été contrôlé à l'aide d'un ensemble d'outils, incluant les mesures à haute fréquence de plus de 100 paramètres de processus et environnementaux, tels que l'analyse spectroscopique du mélange de poudre et des tests physiques sur produit fini ; des capteurs logiciels étaient utilisés pour prédire les attributs de qualité critiques (Critical Quality Attributes = CQA).

À la fin des 120 heures de l'essai, plus de 15 millions de comprimés ont été fabriqués en utilisant environ 6 200 kg de matière première dans une seule zone de production. Il est important de noter que l'analyse finale a indiqué que la durée de la campagne

pourrait être encore augmentée. Comparativement à un processus de fabrication par lots typique, la production de la même quantité de comprimés aurait nécessité 10 campagnes distinctes et pris une équipe d'opérateurs travaillant en parallèle dans trois zones de production pendant 5 à 7 jours. [30]

Des statistiques sommaires ont révélé que plus de 99,5 % du cycle de production respectait ou dépassait les spécifications des CQA et que moins de 0,5 % des comprimés étaient non-conformes, fournissant un solide ensemble de preuves que la technologie est particulièrement adaptée à la réalisation efficace des campagnes, qui impliquaient auparavant des processus de fabrication par lots plus longs et plus complexes.

b) THERMO FISHER SCIENTIFIC

Depuis 2017, Thermo Fisher Scientific® échange avec la FDA concernant le développement de leurs différents programmes de fabrication en continu. [31]

Une ligne de production simple est installée à Greenville (USA) et fonctionne depuis plus de 3 ans. En plus de cela, différents projets autour d'une ligne à multiples matériaux et multiples alimentations sont en cours, notamment dans le cadre d'un procédé d'encapsulation direct.

« On ne connaît pas complètement une science tant qu'on n'en sait pas l'histoire. »

Auguste Comte

III. Qualité / Concept de la qualité en industrie pharmaceutique

Pour présenter et discuter de l'aspect analytique pouvant s'appliquer sur la fabrication en continu, entre autres les PAT, nous devons définir le contexte de la qualité globale ainsi que de qualité en industrie pharmaceutique.

A. Normes

1. Qu'est-ce qu'une norme ?

a) Définition traditionnelle (Larousse)

Le nom « norme » a plusieurs définitions :

- C'est une règle, un principe ou un critère auquel se réfère tout jugement : Se fonder sur la norme admise dans une société.
- C'est également un ensemble de règles de conduite ou de lois qui s'imposent à un groupe social.
- Dans le contexte de l'industrie, ce sont des règles qui fixent des conditions de réalisation d'une opération, de l'exécution d'un objet ou de l'élaboration d'un produit dont on veut unifier l'emploi ou assurer l'interchangeabilité.

Deux types fondamentaux de normes sont alors distingués :

- Les normes sociales : qui réfèrent à une façon de faire ou d'agir, une règle de conduite tacite ou écrite, qui a prévalence dans une société ou un groupe social donné. [32]
- Les normes techniques : qui définissent les caractéristiques d'un produit.

b) Définition selon l'Organisation internationale de normalisation et l'Union Européenne

Dans le but de produire et de faciliter l'unification et la coordination des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux, l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) fut créée en 1947.

Ces normes sont approuvées selon le processus de normalisation. La définition officielle de la norme donnée par le guide ISO/IEC 2 :2004 rejoint celle donnée par l'article 2 du règlement (UE) n°1025/2012 relative à la normalisation au niveau européen [33].

Ils précisent que la norme est, pour un sujet donné, un document de référence approuvé par un organisme de normalisation. Ce document contient les règles, lignes directrices ou recommandations, ou spécifications techniques pour assurer que les matériaux, produits, processus et services sont aptes à leur emploi. L'établissement de ses règles se fait de manière consensuelle et volontaire.

Plusieurs catégories de normes existent : Nationales, Européennes, Internationales, et Harmonisés [33].

Les normes sont donc établies par un organisme officiel et sont accréditées par les institutions ou les Etats.

2. Le rôle des normes

Les normes permettent de rationaliser les processus, de garantir la qualité du produit, et la protection contre la concurrence. L'objectif étant de proposer des spécifications qui simplifient, harmonisent la production. La norme apporte un langage commun et facilite la libre circulation des produits. Elles ont donc un fort enjeu économique pour les industries.

Elles sont classées en plusieurs domaines [34] :

- Les normes fondamentales : concernent la terminologie, conventions, symboles, sigles, métrologie, etc.
- Les normes de spécification : déterminent les caractéristiques et les seuils de performances d'un produit et d'un service
- Les normes d'organisation : décrivent les fonctions et les relations organisationnelles à l'intérieur d'une entité telles que le management de la qualité et le système qualité
- Les normes d'analyses et d'essais : renseignent sur méthodes et moyens pour la réalisation d'un essai sur un produit

Leur application prouve que la fabrication du produit sera gage de qualité et de fiabilité, ce qui constitue pour les entreprises un argument de poids sur l'attention qu'elles apportent à la sécurité pour le consommateur.

Afin d'encourager l'innovation et le développement économique, la tendance est à l'uniformisation et à la simplification du fonctionnement des entreprises via la mise en œuvre des normes et de la normalisation. Ces textes ne sont pas fixes, une révision est

effectuée tous les cinq ans. Elle permet l'introduction de nouvelles techniques en lien avec les progrès effectués dans le domaine.

3. Les différents acteurs impliqués dans l'élaboration des normes

Les normes peuvent être élaborées par des organismes régionaux, nationaux, européens ou internationaux de normalisation (Tableau 2).

Monde : ISO (International Organization for Standardization)		
Etats-Unis : ASTM (American Society for Testing and Material)		
Japon : JSA (Japanese Standards Association)		
Europe : CEN (Comité Européen de Normalisation)		
France : AFNOR (Association Française de Normalisation)	Allemagne : DIN (Deutsches Institut für Normung)	Royaume-Uni : BSI (British Standard Institute)

Tableau 2 : Quelques exemples d'instituts de normalisation

Ces organismes de normalisation réunissent différentes parties prenantes, qui participent aux travaux de normalisation internationale dans le cadre de l'établissement des normes. Elles se répartissent en cinq catégories [35] :

- Les entreprises et les organisations professionnelles
- Les instituts de recherche et les universités
- Les consommateurs et leurs associations
- Les gouvernements et autres autorités réglementaires
- Les intérêts sociétaux (et autres)

L'élaboration d'une norme, par exemple concernant les normes internationales ISO, est divisée en plusieurs stades principaux [36]. Ces processus d'élaboration d'une norme sont en **Annexe 5**.

Les éléments de base de ce processus sont les comités techniques (TC) ou leurs sous-comités (SC). Le bureau technique de l'ISO est divisé en environ 200 comités techniques (exemple : TC 176 Management et assurance de la qualité, etc.) dont le rôle principal est l'élaboration des normes.

Le délai de rédaction et d'établissement d'une norme ISO est de 3 ans +/- 1 an.

Au moins tous les 5 ans, chaque norme est examinée, par consultation de ses utilisateurs. En fonction de cet examen il peut être décidé de confirmer la norme, sans changement ; d'annuler la norme ; d'amender la norme ; ou bien de réviser la norme. Dans les deux derniers cas les différents cycles d'élaboration d'une norme se répètent.

4. La mise aux normes

Pour se mettre aux normes, le fabricant industriel va devoir identifier les différents domaines inhérents au produit cible. En outre, il devra rechercher, désigner et analyser les normes techniques correspondant aux secteurs visés.

Suite à l'évaluation du projet de normalisation, le produit est fabriqué selon les normes nouvellement définies. Le respect de la conformité implique parfois des changements à apporter.

Pour finir, l'industriel établit alors un dossier d'homologation qui sera soumis à des contrôles. Suite à quoi, les organismes ayant un pouvoir décisif peuvent accorder ou refuser la commercialisation du produit.

5. Différence entre la norme (volontaire) et la réglementation (obligatoire)

Le respect des normes est basé sur le volontariat et se distinguent des textes d'application obligatoire tels que les accords internationaux, traités, directives et règlement européens, lois, décrets, arrêtés et bien d'autres. Les pouvoirs publics et les autorités administratives élaborent les réglementations, qui sont imposées et par nature coercitives contrairement aux normes. Il y a donc une distinction entre les normes « réglementaires » et « non obligatoires ». Les normes peuvent être référencées dans la réglementation et avoir une portée juridique variable. Elles peuvent être simplement indicatives ou revêtir un caractère obligatoire, ou bien conférer une présomption de conformité à la réglementation. Exceptionnellement, certaines d'entre-elles sont rendues obligatoires par un arrêté signé (ce qui concerne seulement 1% des normes) [37].

Il existe donc une complémentarité entre la réglementation et la norme dont la finalité est de déterminer un cadre commun et d'harmoniser.

B. Le concept de la qualité

1. Historique

La notion de qualité, peut sans doute être associée aux premières préoccupations de l'homme dès son origine, puisqu'elle traduit fondamentalement la recherche de l'adaptation de chaque chose à son usage prévu, c'est-à-dire le souci de l'efficacité et du confort.

On peut en effet se demander pourquoi cette notion de qualité, partie intégrante du processus de fabrication d'un produit, est devenue aujourd'hui si importante dans l'étude des phases de production, qu'un organisme international a édicté une série de normes sur ce sujet. Il suffit de comprendre l'évolution du rapport producteur/consommateur pour expliquer cette apparition de notion de qualité dans le monde économique.

Pour illustrer ces propos, nous prendrons comme chronologie historique l'évolution des différentes formes de production au cours du temps.

a) Préhistoire

Débute au néolithique (8000 ans av. J.-C.) où l'homme passe de statut de cueilleur-prédateur à celui de travailleur bâtisseur où il a commencé à fabriquer ses premiers outils.

b) Antiquité

On trouve des documents « scolaires », de gestion de la comptabilité en Mésopotamie, ainsi que des traces d'évaluation en Egypte ancienne ainsi qu'en Grèce antique pour les constructions et produits.

En antiquité Gréco-romaine, Cicéron décrit le terme « **Qualita** », désignant la manière d'être d'une personne et qui dans le même temps peut désigner de manière métaphysique un objet, définition toujours utilisée aujourd'hui dans la langue Française.

[38] [39] [40] 41]

c) Moyen-Âge et Renaissance

Les corporations ont leur propre étalonnage et s'impliquent dans l'élaboration de normes et standards de production. Les mécènes imposent des cahiers des charges

aux Artistes. Également nous retrouvons des codes de bonne conduite dans les arsenaux et les chantiers militaires.

En France, en 1664, Colbert (1619 – 1683) souligne l'importance d'avoir des services et des produits français de qualité supérieure, en mettant en évidence les normes car « Si nos fabriques imposent à force de soin la qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveront avantage à se fournir en France et leur argent affluera dans les caisses du Royaume. »

Avant l'avènement de l'ère industrielle, en Tunisie et au Maghreb en général, il existait également dans les souks des corporations de métiers qui veillaient à la « bonne qualité » des produits mis sur le marché par le biais d'une fonction appelée « Lamine », signifiant Confiance en Arabe. [42] [43] [44] [45]

d) Ere industrielle 1800-1917 Taylorisme (contrôle à posteriori) TAYLOR 1856-1915

Renaissance des grands fabriques, fin du XVII siècle ; fruit de regroupement d'artisans et de la progression des techniques.

L'offre reste supérieure à la demande, tout se vend même ce qui est de mauvaise qualité. Durant cette période la qualité reste liée à ce que l'on paie. L'industrie subit ses révolutions : mutation des méthodes de production, évolution de techniques, perfectionnement des machines de plus en plus utilisées. Cela se traduit par une augmentation de la demande avec une complication des produits, qui profitent au développement des transports, des sources d'approvisionnement et d'énergie. La notion de sous-traitance apparaît car un nouveau type de production vient de naître, afin de répondre à l'augmentation de la demande : c'est l'apparition de chaînes de production industrielles, qui emploient un personnel peu qualifié, mal payé, où les tâches se divisent en éléments simples et répétitifs.

e) Essor de la normalisation : (1918-1960)

Les différentes crises économiques ainsi que les deux guerres mondiales provoquent un accroissement spectaculaire des besoins et une augmentation de la production mondiale de produits de plus en plus complexes. Cette période voit se dérouler de grands projets, autant sur le plan militaire que dans les domaines de l'aéronautique et du spatial, avec une multitude d'entreprises développant de nouvelles technologies.

Ces projets nécessitent d'avoir une bonne gestion qualité, de manière à veiller sur leur progression. Pour cela, des **méthodes de contrôle statistiques** sont développées,

mais la complexité des modèles de production fait que ces méthodes de contrôle se heurtent aux limites de coûts, de temps, et de faisabilités. La rentabilité devenant un élément de plus en plus péremptoire dans les plans des financements et du développement ; la notion de qualité par prévention fait son apparition : **l'Assurance Qualité**.

L'année 1924 voit notamment l'arrivée du **Contrôle Qualité**, avec le Dr. Walter A. SHEWHART (1891-1967) qui inventa une méthode de contrôle de la qualité de la production en utilisant des méthodes statistiques. Ces travaux seront repris par le Dr. Edward DEMING (1900-1993), qui proposa dans les années 1950 une réforme globale du système organisationnel de production, recommandant une gestion participative de l'ensemble du personnel de l'entreprise (Management qualitatif)

Un autre concept voit également le jour, celui du « **Zéro Défaut** ». Dans le cadre de ses travaux sur les programmes spatiaux Apollo, Philip CROSBY met l'accent sur la place de l'homme (motivations et comportements) dans l'obtention de la qualité.

f) 1960-1980 (avant ISO 9000) :

Pendant cette période, l'Assurance Qualité prend de l'importance notamment en devenant obligatoire pour la construction de centrales nucléaires aux Etats-Unis d'Amérique.

En France, le SQUALPI (Service de la qualité des Produits Industriels) est fondé en 1975. Il a pour mission l'amélioration et le contrôle de la qualité des produits français, en vue d'assurer leur compétitivité sur les marchés extérieurs. Il se doit de répondre aux attentes des consommateurs en permettant à ceux-ci l'exercice de choix plus rationnels et en limitant les gaspillages d'énergie ou de matière première.

Pendant l'année 1979, aux Etats-Unis, le Dr. J M JURAN crée le « Juran institute » afin de développer l'organisation, la planification et les processus d'amélioration de la qualité comme discipline à part entière à travers la formation. Cette même année, les premières études ISO (9000) sont publiées, dans le but d'élaborer des normes dans le domaine du management et de l'assurance qualité.

g) Ere industrielle après 1980 :

L'exigence requise sur les produits augmente de plus en plus, et comme l'offre est supérieure à la demande, il faut se développer sur tous les plans pour conquérir les marchés commerciaux. Les producteurs Japonais l'ont bien compris et inondent les marchés avec des produits ayant une qualité meilleure pour un prix moindre.

Cette marche en avant passe par la France qui, suite au décret d'André GIRAUD alors Ministre de l'industrie, qualifie l'année 1981 comme l' « *Année Qualité* » ; mais aussi par l'Europe en 1986 avec **l'Acte Unique Européen**, plaçant les normes au cœur de la stratégie de la libre circulation, préparant ainsi le futur Traité de Maastricht en 1992.

Entre temps une première version des normes ISO 9000 est adoptée, les normes internationales d'assurance de la qualité de la série ISO 9000. Elles seront révisées une première fois en 1994, et une deuxième fois en 2000.

h) Bilan des évolutions contemporaines :

Au cours du XXème siècle, les grands noms de la qualité tel que Ishikawa, Shewhart, Deming, Juran ont fait progresser la démarche qualité en développant des méthodes innovantes, mais également en revisitant la mentalité de l'entreprise.

La qualité n'est plus uniquement le contrôle de la conformité du produit, mais est devenu un concept global comprenant à la fois les normes, les processus, et les Hommes.

Avec l'amélioration des techniques et des procédés, la démarche qualité est en constante évolution. Cela permet une plus grande maîtrise des techniques de production, et d'arriver à une diminution du coût de la non-conformité et du gaspillage, tant au niveau des matières premières que du temps de travail de la main d'œuvre.

Dans le cas des médicaments, la qualité est également importante du point de la santé publique. Ceux-ci doivent répondre aux exigences de « Qualité – Sécurité – Efficacité » de façon satisfaisante pour pouvoir obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). [46]

Avec l'émergence des nouvelles technologies, l'intégration de la qualité dès la conception du médicament est devenue possible. C'est notamment la notion essentielle sur laquelle se base le Quality Design et le Process Analytical Technology.

Dans les années 2000, les autorités réglementaires de santé (EMA & FDA) incitèrent les industries pharmaceutiques de moderniser leur approche de la qualité. [47] [48]

2. Les normes qualité de l'Organisation Internationale de Normalisation

L'Organisation Internationale de Normalisation est une organisation non-gouvernementale, indépendante, rassemblant des experts de 165 pays membres. Ensemble, ils établissent des normes au niveau mondial soutenant l'innovation et apportant des solutions.

Les autorités de réglementation et les autorités publiques comptent sur les normes ISO pour étayer leurs réglementations, sachant qu'elles disposent ainsi d'une base solide puisque les normes ont été établies avec le concours d'experts internationaux.

Les lignes directrices de ces normes sont déterminées selon un consensus international, consensus reposant sur les connaissances des experts dans leur domaine de prédilection, conscients des besoins des organisations qu'ils représentent – qu'il s'agisse des fabricants, des distributeurs, des acheteurs, des utilisateurs, des associations professionnelles, des consommateurs ou des organismes de réglementation. [49]

Les normes de la famille ISO 9000 « fournissent les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire des systèmes de management de la qualité (SMQ) ». [50]

Ces normes élaborent la base du management de la qualité et de la gestion de l'amélioration continue. Elles présentent l'approche à suivre afin d'obtenir des produits conformes aux exigences réglementaires et aux exigences des clients. La série de normes ISO 9000 (version 2015 – Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire) est la série qui est principalement appliquée dans l'industrie pharmaceutique.

Les PMQ (Principes de Management de la Qualité – *QMS pour « Quality Management System » en anglais*) sont un ensemble de valeurs, de règles, de normes et de convictions fondamentales. Ils servent de guide pour l'amélioration des performances d'un organisme. Les sept (7) principes de management de la qualité sont :

- 1- Orientation client
- 2- Leadership
- 3- Implication du personnel
- 4- Approche processus
- 5- Amélioration

- 6- Prise de décision fondée sur des preuves
- 7- Management des relations avec les parties intéressées

C. Qualité en industrie pharmaceutique

La définition d'un médicament, d'après l'Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique Français est :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...] »

Cette définition nationale est l'adaptation d'une définition européenne qui a été instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 [51]. Elle a ensuite été modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 [52].

La définition du médicament, étant commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne, est essentielle. Pour tout produit répondant à cette définition, un certain nombre de règles et contraintes s'appliquent en Europe pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Celle-ci est un accord officiel de vente d'un médicament sur un territoire donné. Sans cet accord, la distribution de toutes substances médicamenteuses sur ce territoire est illégale et répréhensible.

Le médicament contient :

- un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

Ces éléments révèlent qu'un médicament n'est pas un produit de consommation ordinaire. Sa prise n'est pas sans risque, des effets secondaires pouvant se manifester. Lors du développement, avant une potentielle mise sur le marché, le rapport bénéfice/risque est évalué selon des critères réglementaires stricts.

1. Le parcours du médicament

Un médicament suit un parcours complexe. Entre la recherche fondamentale et clinique, puis la production et sa réglementation, de nombreux acteurs participent à ce qu'il respecte ce cheminement, dans le but d'avoir un produit de santé satisfaisant Qualité-Sécurité-Efficacité.

Le LEEM (=Les Entreprises du Médicament) est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France. [53] Il a publié un document retraçant le parcours du médicament (voir **Annexe 6**).

Le LEEM compte aujourd'hui plus de 260 entreprises adhérentes, qui réalisent près de 98 % du chiffre d'affaires total du médicament sur le territoire. Le LEEM représente les entreprises du secteur pharmaceutique exerçant une activité de recherche et développement, de fabrication, d'exploitation, de distribution, d'information et de prospection ou d'importation de spécialités pharmaceutiques de médicaments à usage humain.

Le secteur emploie 98 528 personnes dans plus de 150 métiers, et totalise un chiffre d'affaires de plus de 55,9 milliards d'euros (dont la moitié à l'exportation).

Les missions du LEEM sont multiples : représenter et défendre les intérêts de ses adhérents, conduire la politique conventionnelle avec l'Etat, négocier avec les partenaires sociaux, promouvoir des comportements éthiques et responsables au sein du secteur [54]

Le LEEM est l'interlocuteur privilégié et référent des pouvoirs publics pour le médicament.

2. Instances réglementaires

Les instances réglementaires accompagnent et conseillent dans l'élaboration de la politique médicale, ainsi que dans le choix de ses orientations scientifiques et techniques. Voici quelques-unes des instances réglementaires que l'on retrouve à travers le monde (Tableau 3).

Pays / Région	Instances
Mondiale	OMS - Organisation Mondiale de la santé
Europe	EMA - European Medicines Agency
Etats-Unis	FDA – US Food and Drug Administration
France	ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Japon	PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Chine	CFDA - Chinese Food and Drug Administration
Royaume-Uni	MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
Suisse	Swissmedic – Swiss Agency for Therapeutic Products
Inde	CDSCO - Central Drugs Standard Control Organization
Russie	Roszdraznadzor - Federal Service for Surveillance in Healthcare
Brésil	Brazilian Health Surveillance Agency
Canada	HC – Health Canada
Singapour	Health Sciences Authority
Australie	Therapeutic Goods Administration
Serbie	ALIMS – Medicines and Medical Devices Agency of Serbia
Belarus	Ministry of Health of the Republic of Belarus
Kazakhstan	National Centre for Medicines, Medical Devices, and Medical Equipment Expertise

Tableau 3 : Listes de quelques instances réglementaires

De nombreuses institutions existent dans le monde pour promouvoir la santé. D'année en année, leur volume de travail augmente, ainsi le nombre de dépôt de dossier s'intensifie dans toutes les régions du globe (Voir **Annexe 7**). Toutefois, la structuration du monde de la santé peut paraître parfois difficile à entrevoir car le nombre des acteurs et leurs missions sont rarement connus dans leur intégralité, hormis par les professionnels du milieu.

a) Les institutions au niveau mondial

(1) *L'organisation mondiale de la santé (World Health Organization - WHO)*

L'organisation mondiale de la santé est une institution constituée après la seconde guerre mondiale (7 avril 1948). Elle est gouvernée par l'Assemblée mondiale de la santé, regroupant 194 états membres.

Le rôle de l'OMS est de diriger et coordonner la santé internationale au sein du système des Nations Unies. Pour cela, elle satisfait plusieurs missions :

- la définition des priorités de santé dans le monde,
- la gouvernance pour plus de cohérence,
- la gestion de l'organisation pour tendre vers l'excellence.

L'OMS peut être promotrice de recherches spécifiques dans un domaine de la santé tel que le développement de formes pharmaceutiques particulières pour soigner certaines maladies dans les pays défavorisés (ex : VIH de l'enfant) ou à l'instigation d'une politique de vaccination contre certaines maladies transmissibles dans des pays où le système de santé n'est pas correctement développé.

(2) *International Conference on Harmonization (ICH)*

L'ICH est une structure née du besoin d'harmonisation des pratiques de développement des médicaments à travers le monde en harmonisant les normes initialement fixées sur un plan géographique restreint (États-Unis, Europe, Japon). [55]

Les normes données par l'ICH permettent d'harmoniser les pratiques en proposant une méthodologie pour la réalisation des tests menés lors du développement d'un candidat médicament.

Cette initiative d'harmonisation fait suite à la survenue de plusieurs tragédies sanitaires concernant des médicaments. Plusieurs tragédies non-liées à des produits de santé se sont également produites le siècle dernier (ex : Perrier – Benzène en 1990 [56])

Tragédie / Scandale	Période	Résumé Nombres de cas / décès
Distilbène [57]	1950-1980	Œstrogène de synthèse – Prévention des fausses couches Effets Tératogènes & Mutagènes sur 3 générations 2 ^{ème} génération : 16.000 à 20.000 cancers du sein 3 ^{ème} génération : 14% d'atrésie de l'œsophage
Stalinon [58] (Diiododiéthylétain)	1954	Médicament anti-furoncle 102 décès + 150 paralysés
Thalidomide [59]	1954-1960	Médicament anti-nauséeux / Sédatif Entraîna des polynévrites + 10.000 à 20.000 victimes des effets tératogènes (malformations)
Héparine contaminée [60] (Sulfate de Chondroïtine)	2008	Héparine importée de Chine intentionnellement contrefaites 81 décès + 785 incidents sérieux
Lait contaminée [61] (Mélamine -Cyanuramide)	2008	Contamination intentionnelle de lait infantile avec de la Mélamine 11 décès nourrissons + 300.000 victimes (dont 51.900 hospitalisés)

Tableau 4 : Différentes tragédies & scandales sanitaires

Les drames survenus au cours de l'histoire pharmaceutique moderne ont façonné la façon dont la qualité a été placée au cœur du processus de développement et de production.

Outre les tragédies sanitaires survenues, la mondialisation progressive du marché a forcé les industriels à entamer une démarche d'harmonisation des normes dans l'objectif de réduire le temps de développement d'un médicament entre différentes régions du globe.

Cette démarche a démarré en Europe au début des années 1980. Puis elle s'est trouvée naturellement incluse dans le cadre de la naissance de la Communauté Européenne. Cette réussite en Europe a ouvert la voie à une harmonisation plus globalisée par la suite.

L'ICH a donc pour objectif de proposer des recommandations qui ont pour vocation à être mises en application dans les pays qui lui sont affiliés.

Les recommandations sont regroupées en 4 thématiques :

- Q/Quality Guidelines, que nous développerons par la suite
- E/Efficacy Guidelines
- S/Safety Guidelines
- M/Multidisciplinary Guidelines

Cette institution, ayant un rôle d'opérateur, n'a pas de rôle contraignant au sens législatif ou réglementaire. Elles participent à l'organisation du système de soins en produisant des outils ou en donnant des avis sur la base de données scientifiques pour servir d'aide à la décision à des moments définis du cycle de vie d'un produit de santé ou pour la structuration du système de santé.

(3) *La Food and Drug Administration (FDA : agence de sécurité sanitaire étasunienne)*

La FDA est un organisme du ministère de la santé et des services sociaux américains.

Elle est investie dans plusieurs programmes de régulation qui découlent du *Food, Drug and Cosmetic Act* (passé pour la première fois en 1938, et abondamment enrichi depuis).

Elle est composée de plusieurs commissions, chacune satisfaisant des missions de régulation :

- La régulation de l'alimentation et des suppléments alimentaires, qui est effectuée par le centre pour l'évaluation des médicaments et la recherche. Elle évalue les nouveaux médicaments (nouveaux médicaments ou médicaments identiques issus de fabricants différents), encadre la publicité et la promotion, surveille le marché après AMM, et gère les médicaments génériques.
- Le conseil de coopération et de régulation Canada-USA : Protocole signé en 2011 entre le Premier Ministre Canadien et le Président des USA. Définissant un périmètre de sécurité et de compétitivité économique, et annonçant également la création d'un conseil pour augmenter la transparence et la coordination entre les deux pays.
- Les vaccins, produits sanguins ou tissulaires et les biotechnologies sont sous la responsabilité du centre pour l'évaluation des produits biologiques et de la recherche.
- Les dispositifs médicaux et dispositifs émetteurs de radiations sont sous la responsabilité du centre pour les dispositifs et la santé radiologique.
- Les produits cosmétiques sont sous la responsabilité du centre pour la sécurité de l'alimentation et de nutrition appliquée.
- Les médicaments vétérinaires sont sous la responsabilité du centre pour la médecine vétérinaire.

A côté de ses missions de régulation, la FDA entreprend des activités de recherche et de développement pour développer les techniques et les recommandations qui supportent son rôle de régulateur du système de santé. Ceci a pour objectif de résoudre les challenges scientifiques et techniques dans tous les domaines avant qu'ils deviennent des obstacles.

b) Les institutions au niveau européen

(1) *L'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency - EMA)*

L'agence européenne du médicament a été créée en 1995. Historiquement basée à Londres (Angleterre), elle a dû déménager suite au Brexit en 2018. Le siège se situe désormais à Amsterdam (Pays-Bas).

L'EMA polarise des ressources scientifiques avec plus de 40 autorités nationales compétentes dans 30 pays de l'UE. Elle contribue aux activités internationales de l'UE par son travail avec la Pharmacopée européenne, l'OMS et les conférences trilatérales (UE, Japon et États-Unis). Elle est dirigée par un Directeur exécutif et dotée d'un secrétariat d'environ 440 personnes.

Différentes commissions siègent à l'EMA :

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) dont le rôle est de recommander ou non la mise sur le marché d'un produit de santé sur le marché européen.
- Le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC), dont le rôle est d'assurer la pharmacovigilance au niveau européen.
- Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) dont le rôle est de recommander ou non la mise sur le marché d'un produit de santé sur le marché européen.
- Le comité pour les médicaments orphelins (COMP) dont le rôle est de promouvoir la recherche et le développement de médicaments orphelins (médicaments utilisés pour le traitement de maladies rares).
- Le comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC) dont le rôle est de recommander ou non la mise sur le marché d'un médicament de phytothérapie.
- Le comité pédiatrique (PDCO) dont le rôle est de promouvoir la recherche et le développement de médicaments spécifiques à la prise en charge de maladies pédiatriques.

- Le comité pour les thérapies avancées (CAT).

L'EMA a pour missions :

- L'évaluation scientifique des demandes d'autorisations européennes de mise sur le marché.
- L'organisation du réseau de pharmacovigilance européen.
- La promotion de la recherche et l'innovation au niveau européen, notamment en fournissant des avis scientifiques et une assistance au niveau des protocoles pour la mise au point de nouveaux médicaments.
- La définition d'une politique de promotion du développement de médicaments à visée pédiatrique.

L'une des principales missions de l'EMA est d'autoriser ou non les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments lors de demandes d'AMM par procédure centralisée pour des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

(2) La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM)

La DEQM est un organisme européen basé à Strasbourg. Il s'agit d'un organisme placé sous la tutelle du Conseil de l'Europe. C'est une institution européenne dont la principale mission est de protéger la santé publique au niveau européen en permettant le développement, favorisant la mise en application et le contrôle de l'application de normes de qualité des médicaments et de leur utilisation en toute sécurité.

La pharmacopée Européenne est la norme principale de la EDQM. Parmi les normes internationales, celle-ci est juridiquement contraignante dans les états membres.

Par ailleurs, la DEQM définit des orientations et élabore des normes dans le domaine de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes et sur les questions liées à la santé des consommateurs.

Elle coordonne également le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments des différents états membres, organise la lutte contre la contrefaçon des produits de santé et établit des normes et coordonne les contrôles concernant les cosmétiques et les emballages alimentaires.

c) Les institutions au niveau national

(1) *L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé* (ANSM)

L'ANSM est l'autorité de régulation des produits de santé en France. Elle a été créée par la loi du 29/12/2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Cette agence reprend les missions de l'ancienne agence (Afssaps), mais est pourvue de nouvelles missions, et de pouvoirs et de moyens renforcés.

Elle est gouvernée par un conseil d'administration regroupant 27 membres regroupant des parlementaires, des professionnels de santé et des représentants des patients. Elle est également dotée d'un conseil scientifique qui veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'agence au regard des développements récents des connaissances scientifiques et du contexte européen et international.

Les missions de l'ANSM peuvent se résumer de la manière suivante :

- **Autoriser** (Essais cliniques, Autorisations temporaires d'utilisation, Programme d'apprentissage, Ouverture des établissements pharmaceutiques).
- **Surveiller** (Déclaration d'effets indésirables, système de pharmacovigilance,
- **Contrôler** (Libération des vaccins et dérivés du sang, Ensemble des produits de santé, Publicités).
- **Inspecter les sites de production** (Respect des dispositions législatives et réglementaires).
- **Informier** (Professionnels de santé, Grand public).

L'ANSM est présente niveau de l'intégralité du cycle de vie des produits de santé.

Toutes ces institutions ont des fonctions bien définies, mais certaines se recoupent. Il est donc bien essentiel d'identifier le rôle régulateur du le rôle d'opérateur de santé ainsi que la portée de chacune de ces institutions dans le système de santé.

La France, elle-même ou de par son intégration dans la Communauté Européenne, dispose de nombreuses institutions. En effet, nous pouvons citer d'autres institutions telles que la Haute Autorité de Santé (HAS), les Agences Régionales de Santé (ARS), le Ministère de la Santé avec la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et l'Inspection Générale des Affaires Sociales

(IGAS), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) ou encore l'Institut de Veille Sanitaire (INVS).

Bien que chaque institution ait un rôle propre, elles ont vocation à interagir plus ou moins entre elles. La complexité actuelle des prises en charge thérapeutiques a conduit à multiplier les institutions pour répondre au besoin de structuration et d'harmonisation dans un monde en cours de globalisation. Il est donc envisageable de penser que ce puzzle institutionnel sera amené à changer à l'avenir.

3. Textes obligatoires

a) Pharmacopées

Du Grec ancien « φαρμακοποιία -pharmakopoiia » (PHARMAKON : Remède ; POIEIN : faire), il fut employé pour la première fois par l'écrivain grec Diogène Laërce, trois siècles après J.C. La définition de la pharmacopée et son utilisation ont évolué au fil des époques. [62, 63]

À l'origine, c'est « l'art de préparer des médicaments » puis elle est définie par la suite comme « l'ouvrage recensant les médicaments en usage à une époque donnée, souvent dénommé Codex ». Actuellement, elle représente le « registre officiel, révisé périodiquement par une commission scientifique, publié dans un pays ou un ensemble de pays, et dont les normes s'imposent aux activités pharmaceutiques ». [64]

À notre époque, l'ANSM la définit comme « *[..] le recueil à caractère réglementaire des matières premières autorisées à entrer dans la composition des médicaments. La pharmacopée comporte notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations ainsi que les méthodes d'analyses permettant d'assurer leur contrôle. Cet outil de référence à l'usage des professionnels de santé [...]* » [65]

L'ensemble de ces caractéristiques, permettant de garantir une qualité optimale des médicaments, est regroupé sous forme de monographies régulièrement mises à jour.

Il existe des pharmacopées dites « nationales », et d'autres ayant une dimension « internationale ».

Si de nombreuses pharmacopées existent actuellement, la situation est toutefois plus complexe car elles posent des problèmes d'harmonisation, principalement sur les

méthodes analytiques préconisées. Le statut légal et obligatoire ne les concerne pas toutes (*Nous ne verrons ici que les Pharmacopées à caractère obligatoire*).

(1) *La Pharmacopée Européenne*

La Pharmacopée Européenne est la norme principale de la DEQM. Elle est appliquée dans 39 Etats membres et est organisée par monographie pour permettre de définir les normes de qualité pharmaceutique des médicaments :

- Pureté chimique des principes actifs et des excipients,
- Qualité des articles de conditionnement,
- Proposition de méthodes analytiques pour l'évaluation de la pureté des produits chimiques testés ainsi que les normes de pureté,
- Méthode d'évaluation de la qualité galénique des médicaments.

Ce document est opposable pour tout établissement pharmaceutique ou toute pharmacie (hospitalière ou officine de ville) afin d'assurer la qualité pharmaceutique de toute production.

(2) *Pharmacopée Française*

Dénommée *Codex medicamentarius gallicus* jusqu'en 1963, elle comprend des textes et des monographies français (730 textes) qui ne sont pas publiés dans la Pharmacopée européenne. En France, ces deux Pharmacopées sont réglementairement d'application obligatoire, la Pharmacopée comprenant les textes de la Pharmacopée européenne et ceux de la Pharmacopée française. [64, 65]

La pharmacopée française intègre également le formulaire national qui a pour vocation de standardiser des formules de préparations pharmaceutiques réalisées à petite échelle et à l'avance dans les officines.

(3) *United States Pharmacopeia (USP) - Pharmacopée Etats-Uniennes*

Au début du XVIIIe siècle, les pharmacopées publiées aux Etats-Unis d'Amérique sont importées d'Ecosse (*Edinburgh Pharmacopoeia*) ainsi que de France (*Compendium Pharmaceuticum*). [66]

C'est par la suite, en 1808, qu'une pharmacopée établissant des normes harmonisées sur tout le territoire est apparue, la « *Massachusetts Pharmacopoeia* ». Elle ne fut pas obligatoire, mais permit d'harmoniser les pratiques dans tout le pays.

En se basant sur ces travaux, c'est finalement en 1820 que l' « *United-State Pharmacopoeia* » (USP) fut éditée, avec pas moins de 221 monographies. Décrivant les modes de préparations des remèdes.

Ultérieurement, l'Association Américaine des Pharmaciens publia un ouvrage dénommé le « *National Formulary of unofficial preparations* » (NF). Celui-ci, publié à la fin de XIXe siècle, avait pour objectif d'uniformiser les noms et les formules de fabrication des médicaments non décrits dans l'USP.

Il faudra attendre 1906 et la loi « *Food, Drug, Cosmetic act* » pour que le caractère légal et obligatoire des normes décrites dans l'USP et le NF soit effectif ; et le milieu du XXe siècle pour qu'il n'y ai plus de distinction entre les deux bibliographies.

Aujourd'hui, l'USP est une organisation non gouvernementale à but non lucratif. Les normes décrites dans l'USP sont réglementairement opposables. Pour autant, la convention de l'USP n'a pas de pouvoir pour faire appliquer ces normes : c'est à la US Food Drug Administration (US-FDA) que revient cette mission.

(4) Autres Pharmacopées

Tel que décrit précédemment, il existe des pharmacopées nationales, telles que la Pharmacopée Française, Britannique, Etatsuniennes, Japonaises, etc ; ainsi qu'une Pharmacopée Européenne.

Toutefois il existe une Pharmacopée internationale publiée par l'OMS, dont la version en vigueur est la 4^{ème} édition. Elle permet de donner une base commune à tous les pays concernant des spécifications nationales, mais elle est dépourvue de statut légal.

D'autres accords ont été passés entre les Pharmacopées Européennes, Japonaises et Etatsuniennes, dans le but d'harmoniser la présentation des monographies. Néanmoins, de nombreuses autres Pharmacopées, telles que Chinoises, Brésiliennes, Indiennes sont publiées mais ne revêtent pas le même statut juridique.

b) Good Manufacturing Practices (GMP)

En 1963, à la suite de nombreuses catastrophes sanitaires dues aux non-contrôles systématiques des moyens de contrôles qualité et de production, les premières GMPs pour les produits pharmaceutiques finaux sont créés. C'est aux Etats-Unis qu'ils trouvent leur origine, sous l'impulsion de la FDA. [67]

C'est rapidement qu'ils seront étendus aux matériels et dispositifs médicaux, et qu'ils deviendront un des piliers de l'assurance qualité des produits de santé.

Les GMPs (Bonne Pratiques de Fabrication = BPF en français) constituent un ensemble de principes et de lignes directrices à respecter pour la fabrication des médicaments à usage humains et vétérinaires. Appliqués aux médicaments, ils constituent une référence législative opposable lors des inspections effectuées dans des entreprises pharmaceutiques par les autorités compétentes.

Du côté des USA, on parle des GMP 21CFR Parts 210 & 211 ; mais très rapidement après leur création, d'autres pays ont façonné leur propre GMPs.

On retrouve des BPF Françaises, Japonaises, Belges, Allemandes, etc.

Dans l'Union Européenne la Commission Européenne, en collaboration avec l'EMA, a permis d'harmoniser les législations au niveau européen. Elle fit adopter les directives établissant les principes et lignes directrices des GMP pour les médicaments et produits assimilés.

Si aujourd'hui on identifie encore des BPF Françaises, c'est avant tout pour y retrouver les particularités que l'ANSM et les organismes Français veulent ajouter aux GMPs.

Selon l'OMS, les Bonnes pratiques de fabrication...

« ... font partie de la gestion de la qualité. Elles garantissent ainsi que les produits sont constamment fabriqués et contrôlés dans le plus grand respect des normes de qualité correspondant à leur utilisation prévue, et comme requis par l'autorisation de commercialisation, l'autorisation d'essai clinique ou la désignation du produit. » (OMS, 2011).

Finalement, en 2000 ; l'ICH permit d'harmoniser ces Bonnes Pratiques en rédigeant un texte : L'ICH Q7 : *Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients – Guidance for Industry* ». [68]

Au fur et à mesure des années et des discussions, celui-ci fut implémenté par le Brésil,

l'Europe, les USA, Singapore, le Canada, la Corée du Sud, le Japon, la Chine, la Suisse, Taïwan, et récemment par la Turquie.

Tous ces documents sont opposables, imposant un cadre de fonctionnement aux professionnels. Ils permettent de contrôler la qualité d'un produit de santé durant la phase de développement, la phase d'industrialisation, la phase de production, la phase de libération pharmaceutique et l'expertise de médicaments présents sur le marché pour la qualification et la surveillance du marché.

4. Approche traditionnelle du CQ et de l'AQ

Dans la production par lot, des échantillons représentatifs sont analysés pour garantir la qualité du produit fabriqué. Cette approche traditionnelle se base de manière empirique, la qualité est assurée par des tests sur le produit fini et seules les données requises par les autorités sont relevées. Aucune modification dans le procédé de fabrication ne peut être apportée si une demande d'un supplément auprès des instances réglementaires n'a pas été déposée et approuvée. [69]

Les spécifications sont des standards de qualité critique décrites par le fabricant et approuvés par les instances réglementaires [70]. Elles correspondent à trois choses : Les analyses, les procédures analytiques, et les critères d'acceptations.

Les spécifications sont basées sur l'historique du lot, les process sont gelés, le changement étant découragé. L'attention se porte sur la reproductibilité, ignorant les variations. C'est simple, mais limité. [69]

Dans le cas d'une non-conformité du produit, il sera alors rejeté et la cause recherchée. Le risque c'est que soit le lot entier soit rejeté alors qu'il pourrait être conforme, et seul l'échantillon prélevé était non-conforme ; soit l'échantillon était conforme mais que le lot entier ne l'était pas (Des rappels de lots peuvent alors être fait).

L'approche traditionnelle de la qualité ne relie pas les caractéristiques du produit aux paramètres du procédé de fabrication, ne permettant pas d'y apporter une amélioration continue. La garantie stricte de la qualité est alors indiquée par les analyses et spécifications.

Les méthodes d'analyses sont le plus souvent des tests physico-chimiques et microbiologiques dépendant de la nature du produit testé. Elles sont décrites dans les Pharmacopées, doivent être robustes, fiables, précises, sensibles et spécifiques ; et s'assurent d'être conformes aux exigences de l'ICH Q2 et Q14. [71]

Cette approche d'analyse off-line nécessite la mise en quarantaine des échantillons et du produit en attendant les résultats, ce qui peut prendre plusieurs jours. Elle ne tient pas compte du changement d'échelle de production, si les données traitées proviennent de la phase de développement, alors il faut revoir ces données pour la mise à l'échelle commerciale.

C'est en grande partie pour ça que la FDA, dans un effort de moderniser cela, a publié en 2004 son programme pour les Process Analytical Technologies « *PAT-A-Framework-for-Innovative-Pharmaceutical-Development--Manufacturing--and-Quality-Assurance* ». [48]

5. Démarches et Outils Qualité utilisés en entreprise

Avant de parler plus précisément des PAT, il faut préciser les outils et méthodes utilisés en industrie, notamment pharmaceutique.

On peut classer celles-ci en plusieurs catégories, voici celles qui sont classées en **Annexe 8** :

- ➔ Les outils de base de la qualité :
 - Le brainstorming
 - La roue de Deming
 - Le diagramme de Pareto
- ➔ Les outils de résolution de problèmes :
 - Les 5 pourquoi
 - Arbre de défaillances (FTA = Fault Tree Analysis)
 - Benchmarking
 - Le QQQCCP
 - Matrice de décision
 - Méthodologie 8D (= 8 Do)
 - Le diagramme d'Ishikawa
- ➔ Les outils avancés de prévention :
 - AMDE + AMDEC
 - Poka-Yoke
- ➔ Les outils de management du risque avec :
 - HAZOP

- HACCP
- ➔ Autres outils :
 - Méthodologie 5S
 - Cartographie de processus
 - KAIZEN
 - Matrice SWOT
 - Plan de Surveillance

Pour bien évaluer les fondements des PAT, les outils et méthodes suivants seront détaillés par la suite :

- ➔ Les outils avancés de prévention :
 - Maitrise Statistique des Procédés
- ➔ Les méthodes modernes regroupant les principales avancées en outils et management de la qualité :
 - LEAN
 - SIX SIGMA
 - **LEAN SIX SIGMA**

a) Les outils avancés de prévention

(1) *Maîtrise statistique des procédés (MSP)*

1) Définition & Objectifs de la MSP

La Maitrise Statistique des Procédés est un élément d'assurance qualité, sa finalité est de maîtriser un processus mesurable par suivi graphique temporel basé sur des fondements statistiques.

Tous les procédés quels qu'ils soient, sont incapables de produire toujours exactement le même produit. Quelle que soit le processus, l'attribut ou la machine observée, on expérimente toujours une dispersion dans la répartition ; la variabilité est inévitable.

Certaines variations sont dues au hasard, on parle des « causes communes ». Ce sont les multiples sources de fluctuation que l'on retrouve à des stades variés dans divers processus. C'est ce qui forme la variabilité intrinsèque du procédé. Ces variations aléatoires d'une caractéristique suivent très généralement la loi Normale avec une

modélisation suivant une courbe de Gauss. La loi Normale est une loi de distribution continue définie par deux paramètres : la moyenne et l'écart-type. Elle produit une courbe de Gauss qui répartit les valeurs des mesures de part et d'autre de la moyenne, de façon centrée. Dans cette répartition normale, visible sur la Figure 11, 99.73% des résultats sont inclus dans l'intervalle Moyenne : $\mu \pm 3\sigma$ (où « μ » est la moyenne, et « σ » est l'écart type).

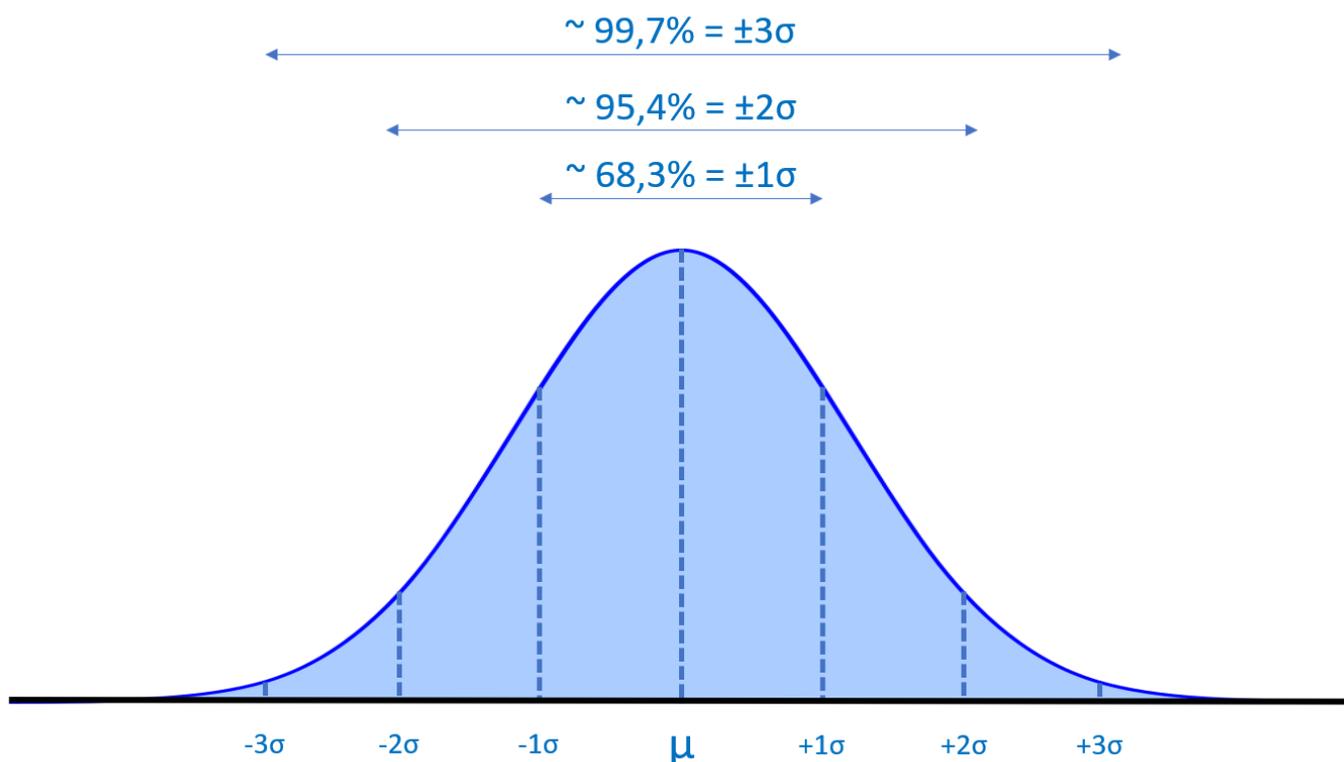


Figure 11 : Répartition Loi Normale

D'autres variations ne sont pas dues au hasard, on parle alors des « causes spéciales ». Ce sont des causes particulières, souvent inattendues mais que l'on peut identifier et éliminer. Elles peuvent se manifester suite à des changements, par exemple un changement de machine, de fournisseur d'un produit, de technicien, de formation du personnel, des conditions environnementales particulières, etc. La survenue d'une cause spéciale nécessite alors une intervention sur le processus pour revenir à l'état normal et validé. On peut observer un décalage de la « cloche » de la courbe provoqué par les causes spéciales.

Néanmoins, les causes spéciales restantes ne sont pas les plus représentées (moins de 10% des variations). Cela signifie que plus de 90% des causes de variation d'un système sont dues à des causes communes qui relèvent du système de management de la qualité de l'entreprise (voir Figure 12). Un processus est maîtrisé ou « sous contrôle » si les variations des caractéristiques ne sont dues qu'à des causes communes, les causes spéciales ayant été éliminées.

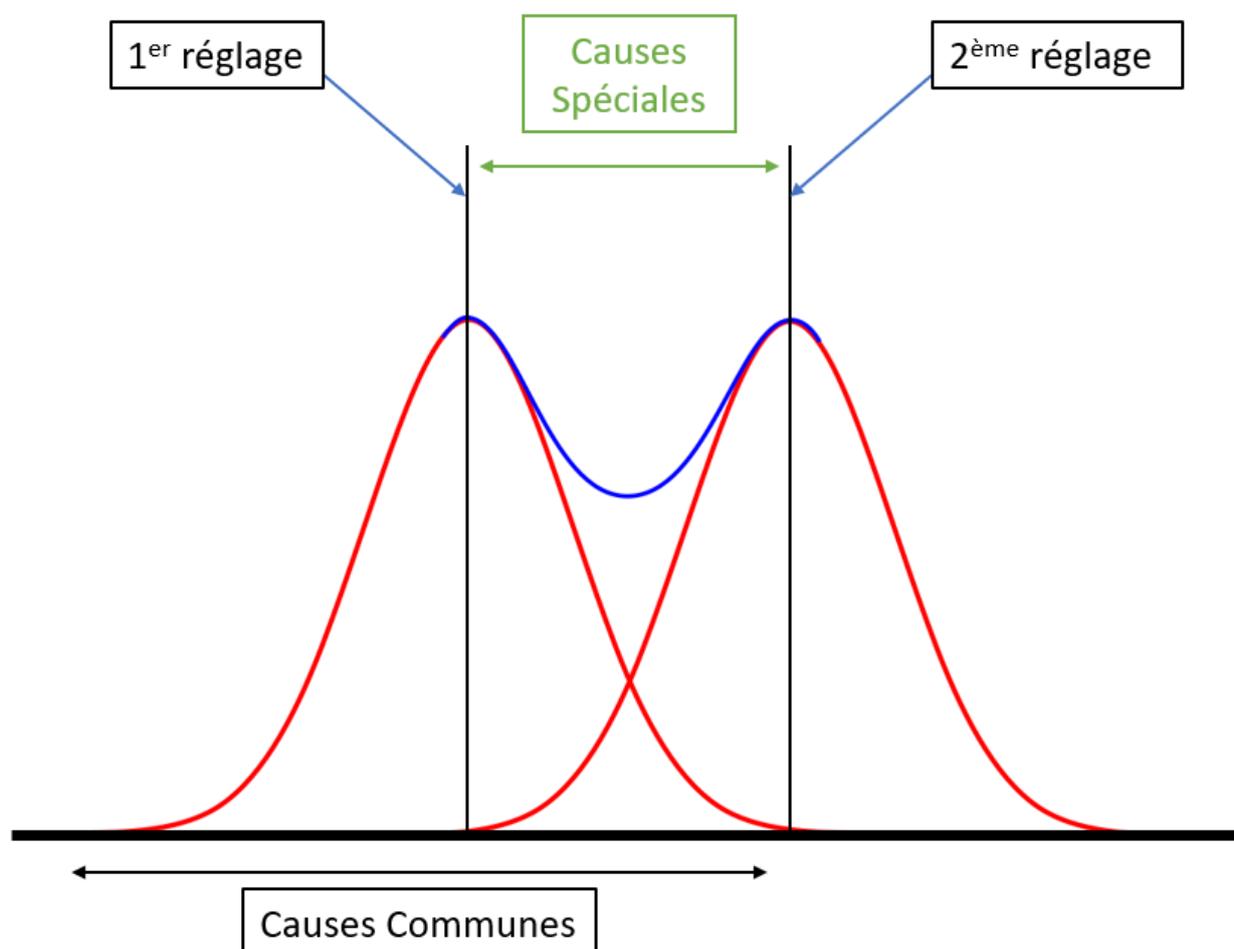


Figure 12 : MSP - Modélisation de la variabilité selon les causes communes ou spéciales

L'objectif de la Maîtrise Statistique des Procédés est alors de :

- Maintenir un processus dans une situation nominale et de tolérances
- Identifier la variation du processus pour établir des règles de pilotages
- Suivre les modifications pour en valider l'amélioration effective

Cela passe par des fondamentaux. La stabilisation du procédé via des cartes de contrôles permet de faire la différence entre un état stable et un état instable. Il faut également savoir identifier les causes qui créent les variations dans sa production. L'utilisation d'outils tels que les outils qualité Pareto et Ishikawa ou avec les outils d'analyses de risques avec l'AMDEC permet une meilleure identification des causes des variations.

Le constat est globalement le même pour tout fabricant : les process ne sont jamais reproductibles à 100% (deux pièces ou deux produits ne sont jamais identiques) et il y a un besoin d'amélioration continue pour se rapprocher d'un processus de fabrication optimal.

En appliquant la MSP il devient possible de passer d'une détection des rebus à une stratégie de prévention par le suivi statistique.

2) Carte de contrôle

La qualité d'un produit lors de sa production possède deux ennemis : « les écarts aux spécifications cibles » et « une dispersion excessive autour des spécifications cibles » [91].

Ces cartes sont aussi appelées « Cartes de Shewhart » du nom du physicien statisticien Walter Andrew Shewhart, connu comme étant le père des méthodes MSP, qui développa ces méthodes dans son livre « *Economic Control of Quality of Manufactured Product* » paru en 1931.

La carte de contrôle est un outil de base de la Maîtrise Statistique des Procédés. Il s'agit d'un outil de visualisation et de signalement des problèmes. Etant donné qu'il est impossible de contrôler toutes les caractéristiques d'un produit ou d'un processus, la carte de contrôle représente le suivi dans le temps d'une caractéristique que l'on considère comme importante.

Les cartes de contrôle servent à surveiller le procédé de fabrication pendant la production. Celles-ci permettent des contrôles « on-line » ou « in-process » [91]. Il s'agit d'analyser un pool d'échantillon d'un lot à contrôler et de représentant la dispersion des échantillons et leur proximité par rapport à la valeur cible sur une carte linéaire.

Une carte de contrôle dispose de deux types de limites pré-spécifiées : les limites de surveillance (inférieure et supérieure) et les limites de contrôle (inférieure et supérieure)

(voir Figure 13). Le rôle de la carte de contrôle est d'identifier les tendances et les dérives avant qu'elles n'amènent à des résultats OOS. Si des valeurs se retrouvent en-dehors des limites de contrôle, alors le processus est décrété « hors-contrôle » [91] ; des investigations sont lancées afin d'en rechercher la cause.

Il existe deux familles de cartes de contrôle, selon le type de caractéristiques étudiées, les cartes pour étudier un attribut (qualitatif) ou celles pour étudier une variable (quantitatif).

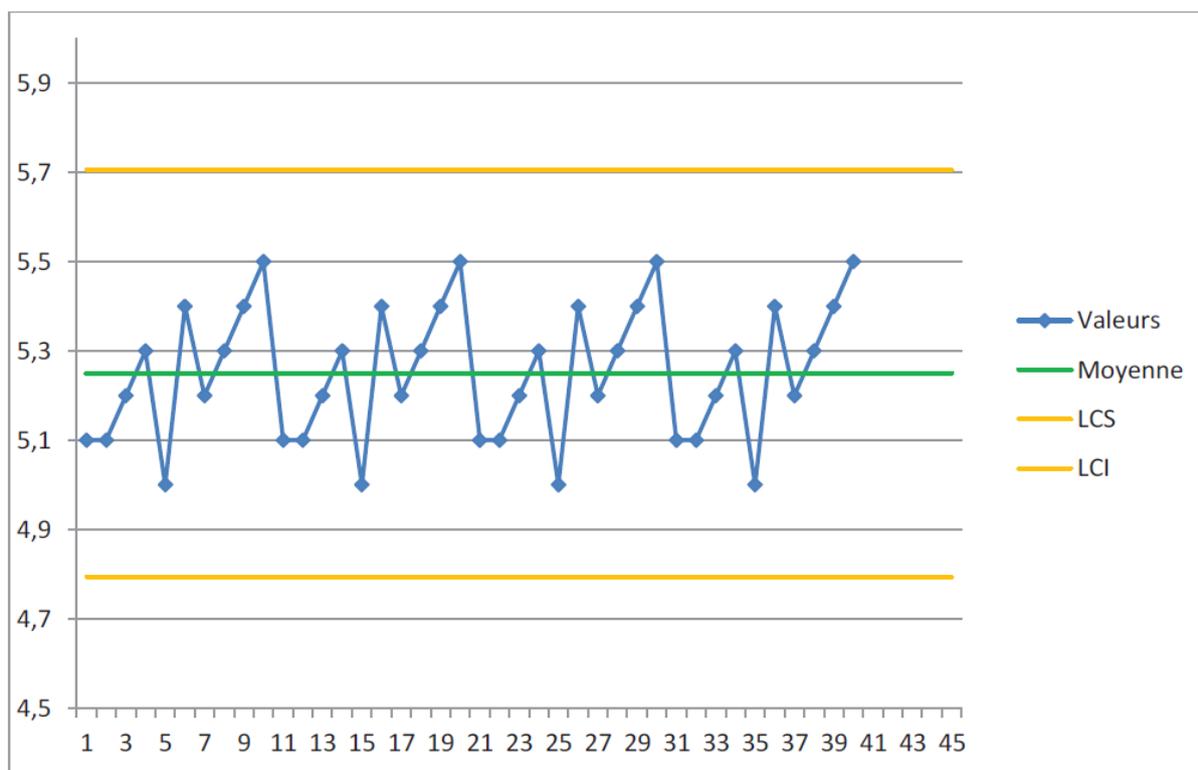


Figure 13 : Exemple de Carte de Contrôle d'un processus contrôlé

Une carte de contrôle d'un attribut va reposer sur le fait que le produit répond ou non à une caractéristique, par exemple, conforme ou non-conforme. Il suffit alors de définir le nombre d'articles prélevés en fonction de la taille du lot ainsi que le nombre de non-conformité acceptable sur cet échantillon. On parle alors de NQA (niveau de qualité acceptable) car si le nombre de non-conformité dans l'échantillon dépasse ce NQA, le lot est rejeté car la qualité étudiée à travers un échantillon est jugée insuffisante.

Dans le cas de l'étude d'une variable, on utilise habituellement la carte de contrôle « moyenne » ou « m ». Elle permet de voir comment évolue la moyenne de la caractéristique étudiée. On peut se baser sur la moyenne de tous les résultats sur l'année passée afin d'avoir un historique (mais cela peut engendrer des dérives, nous verrons comment les régler avec la notion de « Capacité » ci-après). Puis on calcule

la LCS (Limite de Contrôle Supérieure) qui est égale à la moyenne $+3\sigma$ et la LCI (Limite de Contrôle Inférieure) qui elle est égale à la moyenne -3σ (« σ » étant l'écart type des valeurs mesurées). Une fois la carte de contrôle préparée, il suffit simplement d'y inclure les résultats au fur et à mesure et d'observer si une des tendances suivantes se dessine :

- 7 points successifs présentant une tendance ininterrompue vers le plus ou vers le moins.
- 7 points d'un même côté de la moyenne.
- 3 points successifs supérieurs à $+2\sigma$ ou inférieur à -2σ .
- 1 point supérieur à $+3\sigma$ ou inférieur à -3σ .

Si l'une de ces situations se présente, comme sur la Figure 14, il faut intervenir sur le procédé au plus vite car ces résultats dit OOT (Out of Trend) risque de conduire à des résultats OOS (Out of Specification). De cette façon, la carte de contrôle permet d'anticiper les dérives et les potentielles non-conformités.

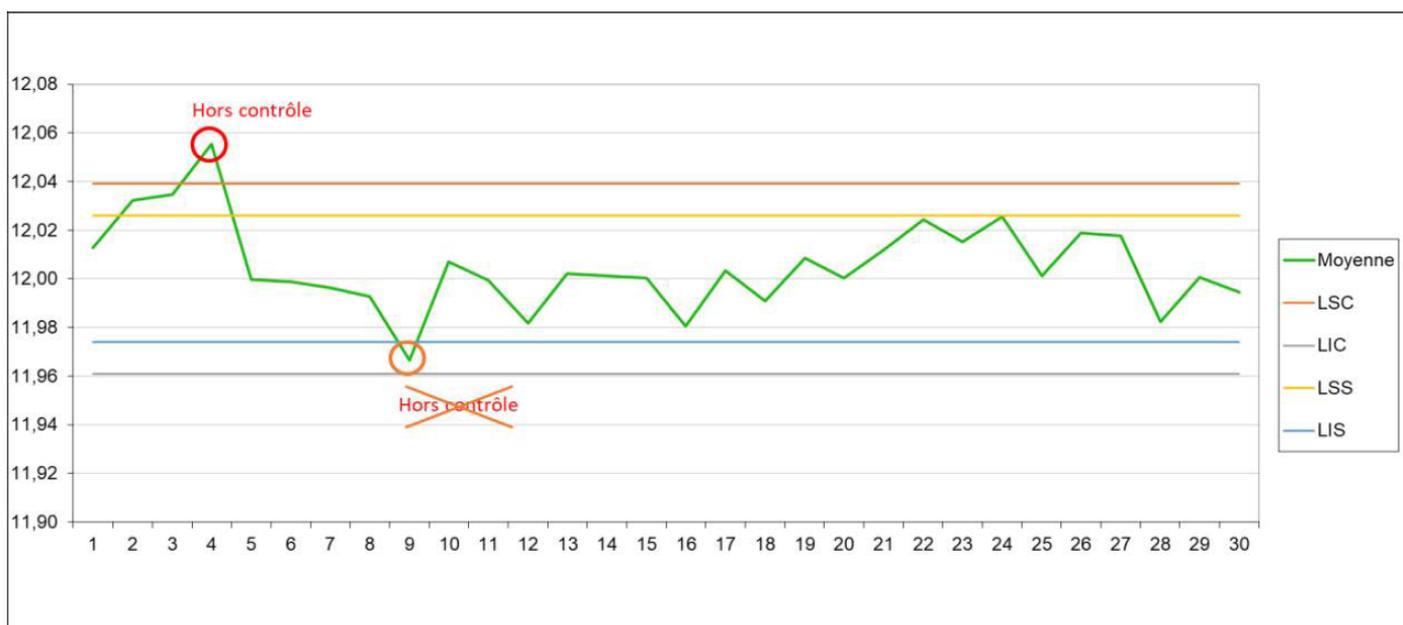


Figure 14 : Autres exemples de Carte de Contrôle avec des points « Hors Contrôle »

En production il faut favoriser la carte par variable, elle permet un contrôle en temps réel : c'est un outil réel de prévention, et qui est simple à mettre en place. Elle apporte une plus grande richesse de l'information que de dire « bon ou mauvais ». La majorité des process peuvent être inclus dans cette famille car leurs productions contiennent des caractéristiques mesurables.

3) Capabilité

La Capabilité d'un processus est définie comme étant l'aptitude ou la capacité de ce processus à atteindre en permanence le niveau de qualité souhaité et à satisfaire les spécifications réelles demandées. Elle mesure le rapport entre la performance qui lui est demandée et sa performance réelle, c'est donc un degré d'acceptabilité de la variation de ces processus.

Il s'agit de déterminer si les caractéristiques d'un produit correspondent aux niveaux de qualité souhaités (ou spécifications du client) définies dans un intervalle de tolérance. Tout changement dans le processus est indiqué dans les cartes de contrôles, or un processus sous contrôle statistique peut très bien générer des produits non-conformes aux spécifications. En effet, les limites de contrôle de ces cartes sont fondées sur la moyenne et la variabilité de la distribution de l'échantillon et non pas sur les spécifications demandées.

La stabilité d'un processus est une situation indépendante de la qualité. Une production peut être stable et en même temps comporter de nombreux défauts. Dans ce cas, le taux de défauts reste sensiblement constant. Ainsi, pour améliorer la qualité, il faut modifier le système dans son ensemble.

C'est pourquoi deux indicateurs permettant d'appréhender la notion de capabilité des processus sont mis en place (Voir Figure 15): [92]

Cp : (indice de Capabilité) compare la performance attendue et la performance obtenue

$$Cp = IT / DP = (TS - TI) / 6S$$

Cpk : (coefficient de Capabilité) permet d'appréhender que les résultats soient bien centrés sur les spécifications. Elle traduit la performance réelle du processus et son centrage par rapport à la cible.

$$CpK = \min [TS - \bar{X} / 3S, \bar{X} - TI / 3S]$$

IT est l'Intervalle de Tolérance, se définissant comme la différence entre la Tolérance Supérieure (TS) et la Tolérance Inférieure (TI)

DP est la Dispersion du Processus,

S est l'estimateur de l'écart type du procédé σ (On utilise 6σ puisque 99.73% des résultats sont compris dans l'intervalle moyenne $\pm 3\sigma$)

\bar{X} est la moyenne des valeurs relevées

Min : Minimum

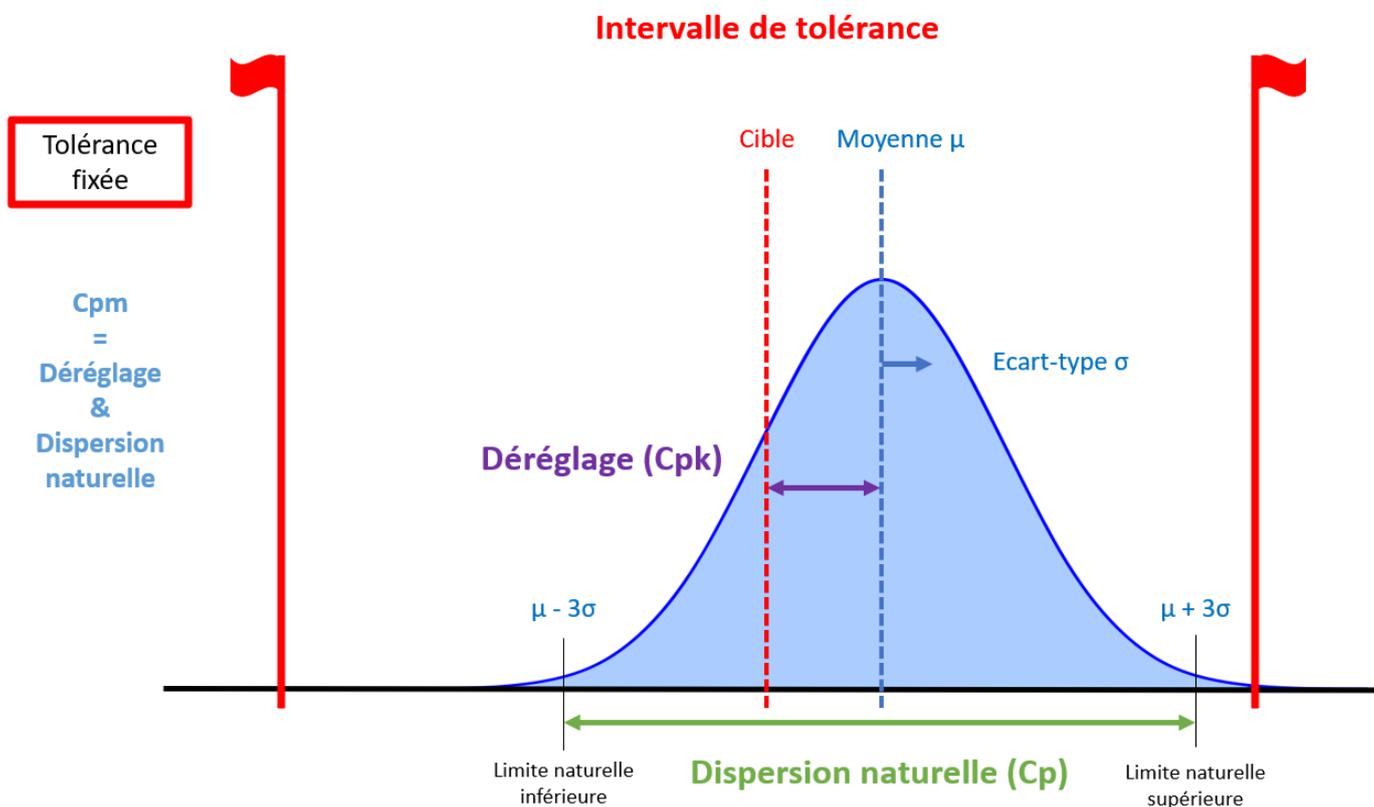


Figure 15 : MSP - Schéma récapitulatif des différents paramètres de la MSP calculables (Capabilité)

Selon les niveaux sigma correspondant à la dispersion autour de la moyenne, les valeurs Cp (dispersion) et le CpK (centrage) sont plus au moins exigeants.

NIVEAU SIGMA	Dispersion du processus Cp	Centrage du processus CpK
3	1,00	0,5
4	1,33	0,833
5	1,67	1,167
6	2	1,5

Nous pouvons classer les Capacités Cp et CpK comme suit :

Indice de capacité Cp et CpK (regroupé sous le terme « C »)	Classification sur le processus
$C \leq 0,67$	Très mauvaise
$0,67 < C \leq 1,00$	Mauvaise
$1,00 < C \leq 1,33$	Très moyenne
$1,33 < C \leq 1,67$	Moyenne
$1,67 < C \leq 2,00$	Bonne
$C > 2,00$	Très bonne

A minima, un procédé est considéré comme « capable » si $CpK > 1$. Dans ce cas, la moyenne des résultats $\pm 3\sigma$ sont compris à l'intérieur des spécifications, c'est-à-dire que statistiquement 99.73% des résultats obtenues sont conformes (soit 3 défauts sur 1000 produits fabriqués).

Dans le meilleur des cas, l'entreprise essaie de faire en sorte d'obtenir un $Cpk > 2$ car dans ce cas on parle de concept du « 6-sigma » que nous le détaillerons ultérieurement (c'est-à-dire 6 écart-type de part et d'autre de la moyenne sont inclus dans les spécifications, il y a donc statistiquement 3 à 4 ppm de chance d'obtenir un résultat non-conforme).

En conclusion, les process sont entropiques (développement d'énergie, donc ils se réorganisent) et schizophrènes ; leur stabilité n'existe donc pas. Seule une vigilance permanente limite les dérives. Pour mettre en place la MSP en entreprise, il faut de grandes séries de production et pendant suffisamment longtemps pour que ces outils statistiques puissent œuvrer.

b) Les méthodes modernes regroupant les principales avancées en outils et management de la qualité :

(1) *Lean*

Historique

En 1950, la société Japonaise Toyota est au bord de la faillite. Taiichi OHNO, ingénieur industriel, est alors dépêché pour étudier les lignes de montage Ford aux Etats-Unis, dans le but de réduire les coûts et d'améliorer l'efficacité de la production de l'entreprise Nipponne. [105]

T. Ohno va alors mettre au point le **Système de Production Toyota (TPS)**, considéré comme le précurseur du **Lean Manufacturing**. Il pointe notamment un problème qui est que la société produit trop de modèles de voiture différents, et que les moyens de production impliqués sont « gâchés » puisque non-utilisés à leur plein potentiel.

L'investissement dans les équipements complexes non rentables n'étant pas permise par la situation économique de l'entreprise, il va alors définir sept catégories de gaspillage, ou 7 Muda :

1. Production excessive : produire trop, ou trop tôt.
2. Attentes : attendre des pièces ou une machine qui finit son cycle, etc.
3. Transports et manutentions inutiles : tout transport est essentiellement un gaspillage et doit être minimisé.
4. Usinages et traitements inutiles : toute action à valeur ajoutée qui ne se fait pas implémenter ou du premier coup.
5. Stocks inutiles : plus de matières et composants que le minimum qu'il faut pour réaliser le travail.
6. Mouvements inutiles : tout mouvement qui ne contribue pas directement à l'ajout de valeur.
7. Corrections : toute réparation est un gaspillage.

Un 8^{ème} Muda est également cité plus tard : « Sous-utilisation des compétences ». Il joue sur la prise en compte de l'avis, des idées, et des compétences de l'équipe qui travaille sur le terrain.

L'équipe de T. Ohno s'est appliquée à éliminer les pertes de temps et les activités inutiles à chaque étape du processus de production, aboutissant à une réduction considérable des coûts et des délais de production.

Le système de production TPS a fait ses preuves au lendemain du premier choc pétrolier de 1973, et a été vite considéré par les spécialistes comme une innovation managériale majeure. [106]

Sorti en 1990, le livre « Le système qui va changer le monde - *Une Analyse Des Industries Automobiles Mondiales Dirigée Par Le Massachusetts Institut Of Technology* » fit connaître ce système en Occident.

Concept Lean

Le Lean repose sur l'élimination des gaspillages dans les processus (par exemple trop de stocks de produits finis, trop de déchets de production). Il n'a pas pour objectif la réduction du nombre d'employés, vise à augmenter la capacité en réduisant les coûts et le temps de cycle, et s'appuie sur la compréhension des besoins des clients.

La gestion d'entreprise Lean (littéralement « Mince », pouvant être traduit par « Entreprise agile » ou « flexible ») lie la performance à la souplesse d'une entreprise qui doit être capable d'optimiser en continu l'ensemble de ses processus. Le Lean recherche la performance par l'amélioration continue, et l'amélioration continue passe par l'élimination des gaspillages.

Pour arriver à un tel objectif, il faut agir sur trois sources d'improductivité de tout système opérationnel : Les gaspillages, la variabilité, et le manque de flexibilité. [107]

Les trois piliers sont le « Juste-à-temps », le Jidoka, et le Kaizen. :

- Juste-à-temps : Fabriquer ce qui est nécessaire, lorsque cela est nécessaire et en quantité voulue, le tout dans les délais les plus courts possibles. Appelée aussi « flux tendu », cette méthode consiste à réduire les gaspillages que constituent les stocks ainsi que le risque de péremption et d'obsolescence.
- Jidoka : Pouvant être traduit par « Transfert de l'intelligence humaine à la machine (autonomation) », c'est un ensemble de systèmes de détections des non-conformités qui permet de stopper la production, manuellement ou automatiquement, pour ne pas produire de mauvais produits.
- Kaizen : Philosophie de « l'amélioration continue » fondée sur la responsabilisation et l'autonomie de chaque membre de l'équipe et la lutte continue contre les gaspillages.

Parallèlement, une conception managériale est aussi développée. L'état d'esprit et le comportement du personnel sont essentiels. Le Lean est une logique, une manière de voir et de penser. [108]

Lean Thinking

La Pensée Lean est un cadre transformationnel qui vise à fournir une nouvelle façon de penser à la façon d'organiser les activités humaines pour offrir plus d'avantages à la société et de valeur aux individus tout en éliminant le gaspillage. C'est une façon de penser à une activité et de voir le gaspillage généré par inadvertance par la façon dont le processus est organisé.

C'est avec le livre « Système Lean » (traduction du « Lean Thinking ») paru en 1996 que James P. Womack et Daniel T. Jones ont établis les cinq étapes fondamentales d'une démarche Lean, pour saisir l'essence du TPS de Toyota. [109]

- Quantifier la valeur du produit du point de vue du client
- Identifier la chaîne de valeur pour mettre en évidence les gaspillages
- Créer un flux pour réduire la taille de lots et les encours (WIP)
- Produire seulement ce que le client a commandé
- Rechercher perpétuellement la perfection, en améliorant la qualité et en éliminant les gaspillages.

Lean Management

Les entreprises peuvent s'adapter pour répondre aux exigences qu'implique le système de management Lean. Le mode de fonctionnement de l'organisation en termes de processus, de flux, de travail d'équipe et de modes de management, implique un changement important pour pouvoir se remanier vers un fonctionnement Lean.

Les principes sur lesquels se régissent le système de management Lean sont :

- Le Genchi Genbutsu
Le principe du Genchi Genbutsu est de mettre en œuvre une méthodologie pragmatique qui commence par aller voir soi-même sur le terrain. La discussion a lieu sur le terrain, en face des pièces réelles et avec les personnes impliquées.
- Le Challenge
Remettre en cause le moindre à priori, afin de garantir l'amélioration car le principal problème est d'assumer que tout va bien.
- Kaizen
Comme décrit précédemment, le Kaizen est avant tout un état d'esprit reposant sur l'amélioration continue au quotidien.
- Le respect des personnes et l'esprit d'équipe
La prise en compte des souhaits de chacun, clients comme employés, mais également des communautés locales et de la société au sens large. L'objectif est d'avoir une confiance mutuelle en place. Toutes les fonctions de l'entreprise doivent travailler ensemble à la résolution des problèmes et au développement des collaborateurs. [110]

Notion de productivité pharmaceutique

Appliqué dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, le Lean accompagne très bien les Bonnes Pratiques de Fabrication. Il aide l'industrie à avancer et progresser dans l'innovation industrielle. Néanmoins, l'aspect amélioration continue ne doit pas rentrer en conflit avec le profil de sécurité, d'efficacité, et de qualité du médicament.

Les GMP ont évolué progressivement, mais récemment le cadre scientifique basé sur les risques et les initiatives concernant le Process Analytical Technology (PAT), développées par les autorités réglementaires pour soutenir l'innovation et l'efficacité dans un environnement cGMP, suggèrent une nouvelle façon de penser pour le 21^e siècle. [111]

Une comparaison des cGMP avec le Lean (voir Tableau 5) peut suggérer qu'ils appartiennent à deux familles conflictuelles. Pendant que les cGMP se concentrent sur la fabrication comme étant un moyen de production de produits sécuritaire et efficace, le Lean manufacturing se concentre plutôt sur l'amélioration et la création de valeur du point de vue du client.

Domaine	Lean	cGMP
Objectifs	Réduire le gaspillage Créer de la valeur	Assurer l'efficacité du produit Prévenir les nuisances
Centre d'intérêt	Chaîne de valeur	Développement produit, la fabrication et l'assurance qualité
Approche de la fabrication	Qualité équilibrée à la productivité	La qualité d'abord
Amélioration	Continue et simultanée	Règlementée et avisée
Objectifs typiques	Réduction des coûts Amélioration de la qualité Réduction des temps de cycle Réduction des stocks Amélioration de la distribution	Respecter un processus validé Prévenir les déviations
Outils typiques	Cartographie de la chaîne de valeur Amélioration Kaizen Contrôle des erreurs	Documentation Compétences personnelles et formation Propreté

	Progression vers une stratégie d'attraction Flux simple Formation Développement des fonctions qualités	Qualification et Validation Traitement des réclamations Audits
--	--	--

Tableau 5 : Comparaison des attributs les plus importants du concept Lean et des principes de cGMP dans la production pharmaceutique [112]

Parfois, lorsque les cGMP et le Lean coïncident et se chevauchent sur le contrôle des moyens de production. Pour exprimer ce degré de chevauchement, nous allons alors nous référer à ce qu'on appelle le **Lean Pharma**.

Les agences nationales du médicament le savent très bien, d'ailleurs, l'initiative PAT de la FDA de 2004 est pertinemment adaptée avec le concept de Lean Pharma.[112]

(2) *Six-Sigma*

Historique

En 1986, l'entreprise Etats-Uniennes Motorola, alors spécialisé en télécommunications et technologies informatiques, s'attache à trouver une méthode pour améliorer ses processus de fabrication et la qualité de ses produits. Une variabilité importante de la qualité finale de ses produits est constatée, due aux nombreux processus complexes et procédures difficiles à comprendre ainsi qu'à des matières premières de qualité variable.

Ces écarts de qualité se ressentent dans le nombre croissant des rebuts et des réclamations, ce qui génère des coûts importants pour l'entreprise ainsi qu'un impact sur la satisfaction du client.

En statistique, le terme sigma « σ » représente l'écart-type. Six Sigma décrit donc « six fois l'écart-type ». Un tel niveau de qualité doit s'appuyer sur des outils robustes et puissants, ce que Motorola s'est efforcé de faire en se basant sur la Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) qu'il applique à toutes les étapes et processus de fabrication. Cette démarche d'amélioration sera alors connue sous le nom de « Six Sigma » - 6σ .

Les résultats de cette méthode seront si impressionnants, que cela amènera General Electric à l'appliquer également dans les années 90, lui donnant alors une renommée

internationale. [113] Plusieurs autres grands groupes internationaux appliqueront la méthode par la suite.

Concept Six Sigma

Le processus industriel de fabrication d'un produit comprend un certain nombre de tâches répétitives. Une pièce est conforme si les critères qui lui sont attribués sont respectés. Cependant, toutes les pièces produites par ce processus ne sont pas strictement identiques, il existe une variabilité -même infime- entre-elles. Il va alors falloir gérer et maîtriser les conditions de production afin d'avoir le moins de produits non-conformes.

Ce concept reprend alors les notions statistiques et les outils MSP (C_p , C_{pk} , etc.) pour maîtriser et concentrer cette variabilité dans les critères acceptables du produit.

Notions Statistiques

En statistique, la lettre grecque sigma « σ » symbolise la variabilité statistique, appelée écart-type. Elle sert à mesurer la dispersion/répartition des résultats autour d'une moyenne « μ ». Lorsqu'un produit est hors des limites établies par l'intervalle de tolérance « [IT] », il est alors considéré comme non-conforme. Plus le nombre de sigma est grand, plus la production est homogène, avec des valeurs proches de la moyenne. [114]

Sur la figure suivante, les produits s'écartant de cet intervalle de tolérance sont non-conformes (Figure 16).

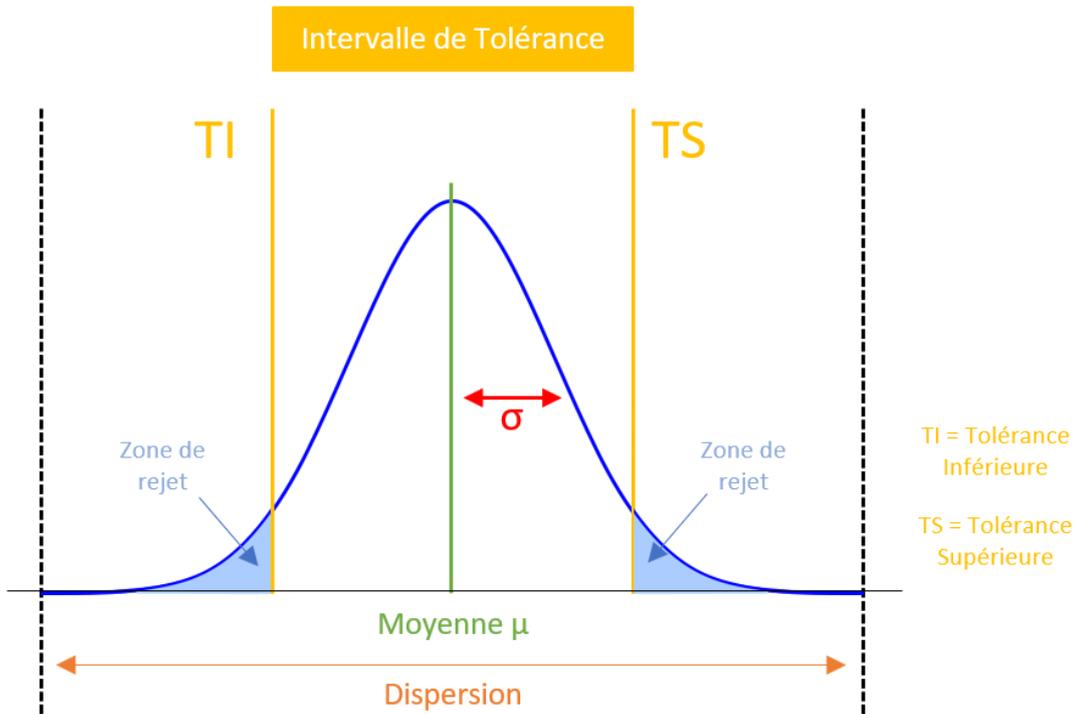


Figure 16 : Représentation des zones de rejets sur une dispersion normale

Nous avons vu plus haut que l'équation de la loi Normale utilise seulement deux paramètres : la moyenne et l'écart-type. On sait facilement relier la surface de l'aire incluse sous la courbe à la valeur de l'écart-type. En particulier, comme le montre le graphique ci-dessous (Figure 17), on peut affirmer que 68% des valeurs se retrouvent dans une fourchette de plus ou moins un écart-type de part et d'autre de la moyenne ; qu'elles sont 95% à plus ou moins deux écarts-type, etc.

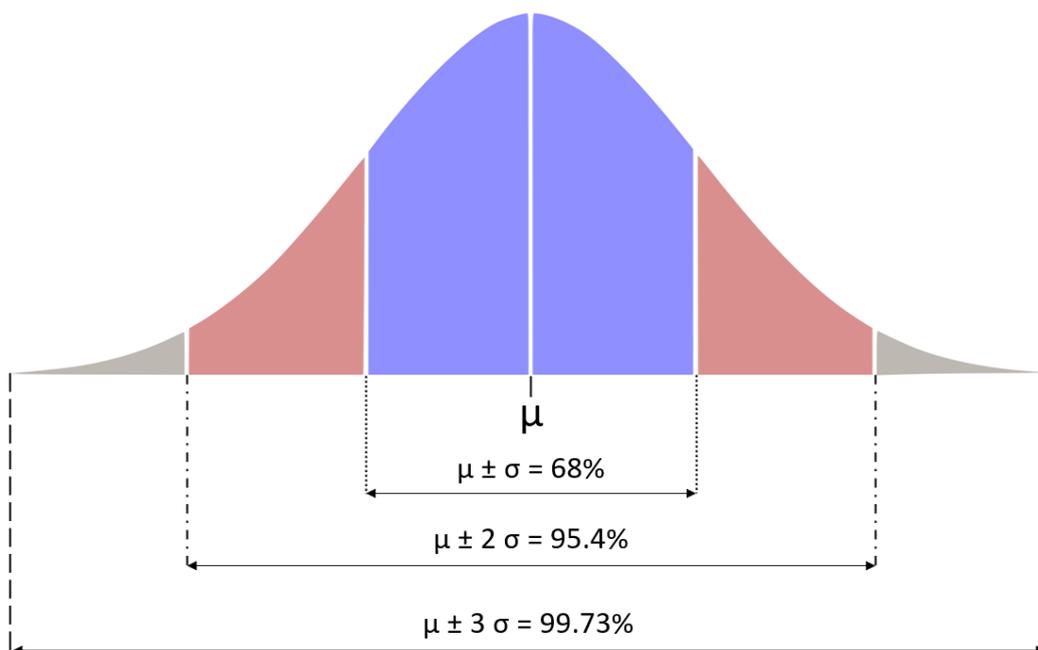


Figure 17 : Répartition Sigma 1

La notion de « Six-Sigma » découle aisément du graphique ci-dessus : Pour une population normale, la quasi-totalité des valeurs se retrouvent dans une fourchette comprenant la moyenne plus ou moins 6 fois l'écart-type. On peut même dire que, toujours pour une population normale, seuls deux valeurs sur un milliard se retrouveront hors de cette fourchette (voir Figure 18). [115]

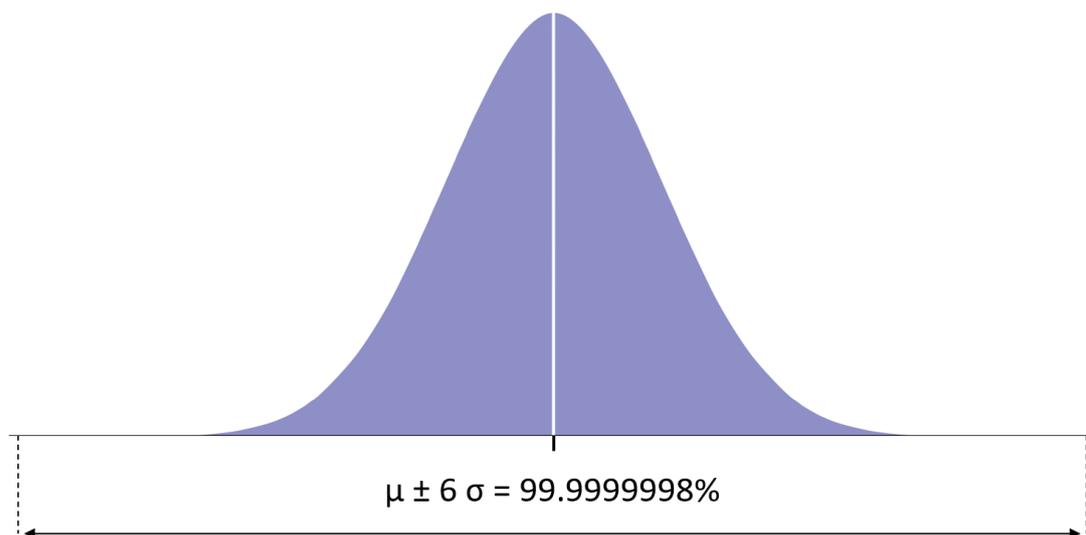


Figure 18 : Répartition Sigma 2

Une autre notion du Six Sigma est la capacité intrinsèque C_p de l'outil de production. Nous l'avons déjà décrit précédemment avec la Maîtrise Statistique des Procédés :

« La Capacité d'un processus est définie comme étant l'aptitude ou la capacité de ce processus à atteindre en permanence le niveau de qualité souhaité et à satisfaire les spécifications réelles demandées. Elle mesure le rapport entre la performance qui lui est demandée et sa performance réelle, c'est donc un degré d'acceptabilité de la variation de ces processus. »

C_p : (indice de Capacité) compare la performance attendue et la performance obtenue

C_{pk} : (coefficient de Capacité) Elle traduit la performance réelle du processus et son centrage par rapport à la cible.

Plus C_{pk} est proche de C_p , et plus le procédé est centré sur la valeur-cible. Pour un procédé centré, $C_{pk} = C_p$.

En pratique, il est quasiment impossible de détecter un décentrage de moins de 1,5 fois l'écart-type à long terme. Pour détecter et pouvoir tenir compte de ces variations non appréciables par une série de mesures instantanées, un décentrage de 1,5 σ est inclus dans les calculs, ce qui se traduit par un taux acceptable d'un produit rejeté pour 3,4 millions d'unités produites (voir Figure 19). Ce qui est déjà très bon.

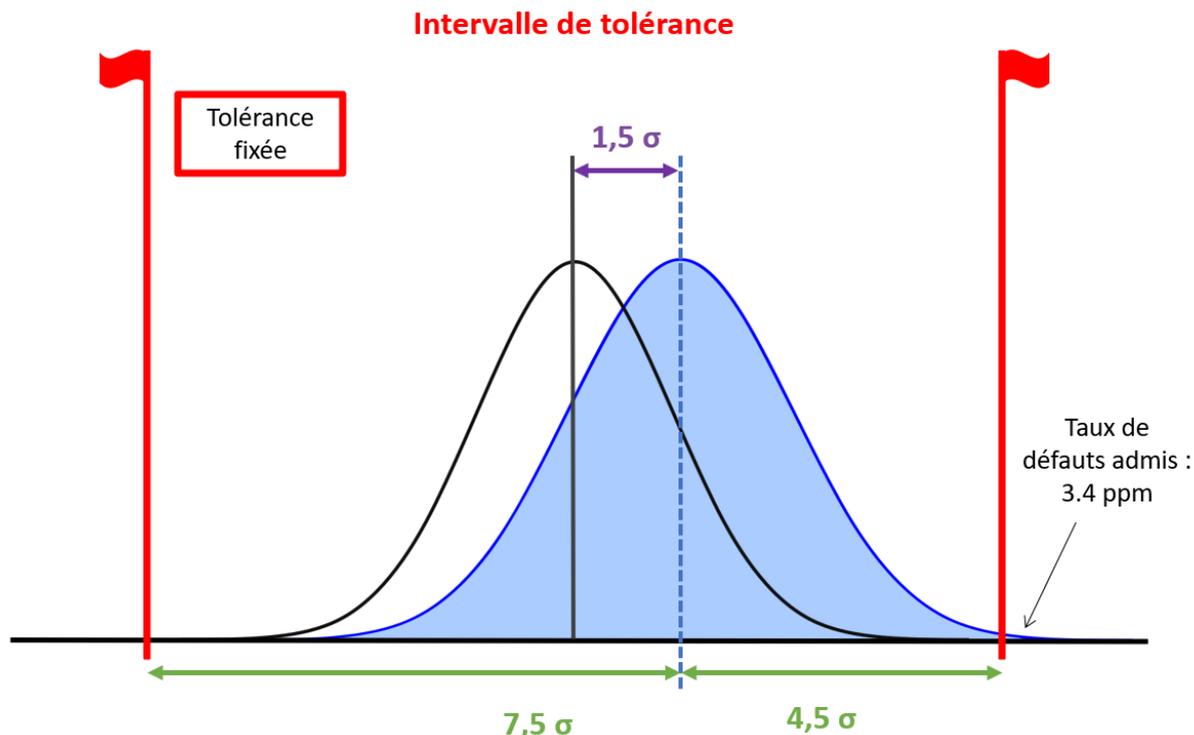


Figure 19 : Expression d'un procédé sous contrôle 6sigma avec un décentrage de 1,5sigma

Le Six Sigma incarne l'objectif « idéal » d'un taux de défauts de 3,4 DPMO (Défauts Par Millions d'Opportunités), c'est-à-dire 3,4 produits non-conformes sur un échantillon de 1 million, correspondant à un taux de qualité de 99,9997%.

Ce n'est pas la perfection, mais l'objectif d'atteindre un niveau de qualité acceptable par toutes les parties (clients, réglementaires, etc.) est rempli par la méthode Six Sigma. Le Tableau 6 nous montre le taux de qualité et de défaut selon l'échelle des Sigma.

Sigma	% Qualité	% Défaut	DPMO
1	30,9 %	69,1 %	691 462
2	69,1 %	30,9 %	308 538
3	93,3 %	6,7 %	66 807
4	99,38 %	0,62 %	6 210
5	99,977 %	0,023 %	233
6	99,9997 %	0,00034 %	3,4

Tableau 6 : Les niveaux de performance Sigma

L'ajout d'un Sigma équivaut à un grand pas en avant en termes de qualité. Passer de 3 à 6 Sigma représente une qualité 20 000 fois plus élevée.

Voici Tableau 7 quelques autres exemples de signification du « Six Sigma » dans d'autres processus de la vie courante :

4 Sigma	6 Sigma
20 000 lettres perdues par heure par les services postaux	7 lettres perdues par heure
2 atterrissages ratés par jour dans les principaux aéroports	1 atterrissage raté tous les 5 ans
200 000 prescriptions erronées de médicaments par an	68 prescriptions erronées de médicaments par an
54 heures d'indisponibilité du système informatique par an	2 minutes d'indisponibilité par an

Tableau 7 : Qualité de processus placés à 4 sigma et 6 sigma

Pour avoir les tolérances à 6 Sigma, il ne suffit pas d'élargir les limites de contrôle mais de réduire la dispersion et la variabilité des valeurs. [116]

La méthodologie va alors consister à travailler sur toutes les variables qui ont une influence sur la qualité finale. Un ensemble de paramètres provenant d'un processus donne des données mesurables sur lesquelles nous pouvons nous baser.

A titre d'illustration : Si pour fabriquer un objet, il existe 8 opérations successives qui ont chacune un niveau de 4 sigma (conforme à 99,38%), alors à chaque étape le processus engendrera 6000 DPMO. En bout de chaîne le cumul de ces étapes atteindra 48000 DPMO (!). Ce qui veut donc dire que l'enchaînement de 8 étapes 4 sigma a engendré un processus global de 3,2 sigma (conforme à 95,2%).

Si chaque étape est effectuée à 6 sigma, au final, seuls 28 produits finis sur un million seront défectueux.

Bien que le niveau de qualité soit meilleur, l'intérêt est d'appliquer la méthode à tous les processus de l'entreprise : Facilitation des commandes clients, Diminution du temps de livraison, Diminution des coûts de rebus et retours clients, etc. Il faut partir sur le principe que l'« on améliore que ce que l'on mesure » - William Deming.

L'important est de disposer d'indicateurs là où on veut porter des améliorations.

Dans le cadre des PAT, le Lean, l'outil MSP, et le Six Sigma sont des doctrines importantes à mettre en place ; mais depuis le début du XXIème siècle ces concepts se sont réunissent en une méthode globale pour apporter des solutions à toute entreprise et processus, réunissant ainsi les points forts de chacune d'entre-elles :

→ Le **LEAN-SIX SIGMA**.

(3) *LEAN SIX SIGMA*

C'est l'outil qualité par excellence. « LA » méthode qui rentre en adéquation à la fois avec l'ICH Q8 et Q10, ainsi qu'avec la stratégie « Quality by Design », puisqu'elle va mêler la satisfaction des clients et des instances réglementaires à travers la maîtrise statistique des procédés, l'excellence opérationnelle et l'amélioration continue, ces derniers représentant leurs objectifs communs.

Historiquement, à la suite de la montée en puissance de la méthode Six Sigma, un premier concept du Lean Six Sigma fut créé en 2001 dans l'œuvre intitulé « Leaning into Six Sigma : The Path to Integration of Lean Enterprise and Six Sigma » publié par Barbara Wheat [117]. Il fut développé pour être un guide permettant aux managers de sites de production de savoir comment combiner les deux méthodes pour améliorer la qualité et le temps de cycle de production.

Dans le même temps, le Six Sigma s'impose dans d'autres secteurs de l'économie, comme la santé, la finance, le secteur public, et même dans le domaine juridique et dans l'IT ; ce qui étant également le champ des possibles de la méthode Lean Six Sigma (voir Figure 20).

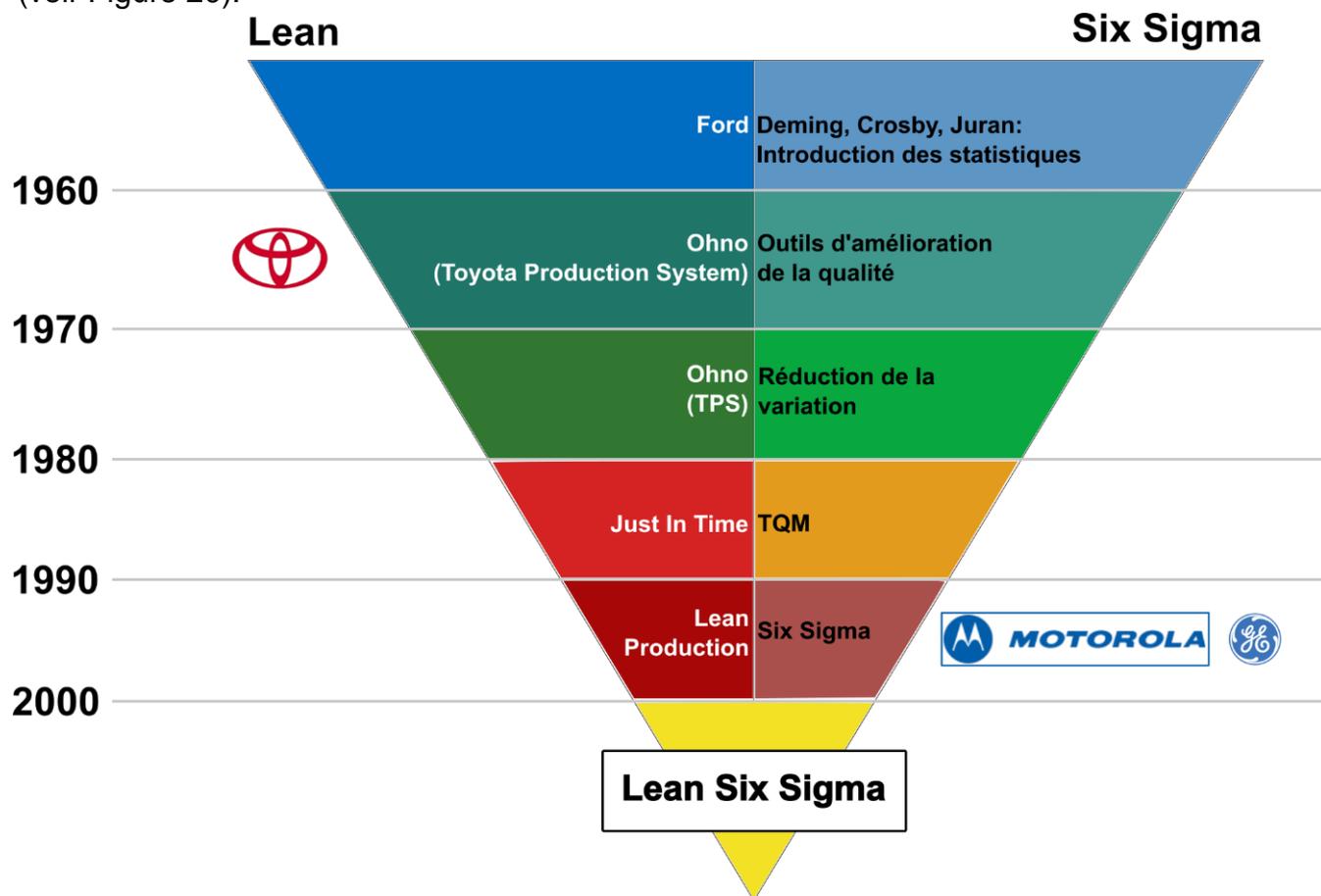


Figure 20 : Evolution du Lean Six Sigma [118]

Le principe du Lean Six Sigma peut être résumé ainsi (voir Tableau 8) :

- Le Lean cherche à éliminer les tâches sans valeur ajoutée, à la simplification des processus en augmentant la flexibilité et l'agilité, ce dans le but d'augmenter la valeur pour le client et de contribuer à l'amélioration des performances de l'entreprise.
- Le Six Sigma cherche quant à lui à réduire la variabilité des processus afin de les optimiser, les rendre plus constants et prévisibles, s'assurer de la reproductibilité du processus pour tendre vers le zéro défaut et la satisfaction client.
- Le Lean Six Sigma représente l'application de ces deux concepts : L'union des deux démarches qui relient les notions de productivité (Lean) et de qualité (Six Sigma).[119]

Lean	Six Sigma
<p><u>Objectifs principaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eliminer les gaspillages • Rapidité avec moins de ressources (« Faire plus, plus vite ») • Approche intuitive, résolution de problèmes simples 	<p><u>Objectifs principaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduire la variabilité • Qualité • Approche analytique et rationnelle, résolution de problèmes complexes
<p><u>Outils exploités (exemples)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Value Stream Mapping, 5S • Analyse de la valeur ajoutée • Juste à Temps • Standardisation des méthodes de travail • Kaizen 	<p><u>Outils exploités (exemples)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Voix du Client (VOC) • Statistiques • Outils par étapes du DMAIC (SIPOC, Ishikawa, AMDEC...) • Cartes de contrôle
<p><u>Résultats</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Résultats visible à court terme, par « petits pas », vers la pérennisation 	<p><u>Résultats</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • « Fruits mûrs » (gains relativement rapide) • Résultats à moyen et long terme

Tableau 8 : Les apports complémentaires de Lean et Six Sigma [120]

Une organisation dédiée, constituée de sponsors, chefs de projet métier, équipes projet, Master Black Belts, Black Belts et Green Belts permettent la valorisation des personnes formées à appliquer cette méthode issue de la culture de la mesure, exploitant l'analyse des données et les indicateurs de pilotage.

La méthodologie Lean Six Sigma offre plusieurs bénéfices pour le business :

- Augmentation des profits
- Standardisation, amélioration et simplification des process
- Réduction des erreurs
- Développement des collaborateurs

- Satisfaction du client

Le quasi ensemble des outils qualité présentés dans ce chapitre peuvent être utilisés et s'appliquer dans la mise en application de la méthode Lean Six Sigma. Elle a bénéficié des précédentes approches d'amélioration et de gestion de projets, tant du point de vue des principes et des outils qui ont fait leur preuve que du point de vue des erreurs qui ont pu être commises lors des déploiements passés. A ce titre, Lean Six Sigma est avant tout une organisation dédiée, une méthodologie par étapes. Elle représente probablement l'approche globale d'optimisation des processus et d'amélioration continue la plus complète et la plus aboutie à ce jour.

Dans un environnement de production pharmaceutique, les cGMPs et le Lean Six Sigma doivent concourir de façon analogue. Les normes cGMP et les principes Lean Six Sigma doivent être intégrés dans la culture de l'entreprise, et la stratégie commerciale doit en tenir compte. Ce défi est récemment devenu moins problématique en raison des changements dans la pensée réglementaire.

Les principes de l'initiative PAT de la FDA et les discussions sur ce domaine de l'ICH semblent être extrêmement bien alignés sur la pensée Lean, suggérant une perspective positive pour le Lean Six Sigma dans le domaine pharmaceutique telle que l'on peut déjà voir dans les entreprises Sanofi, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Pfizer et bien d'autres. [121]

6. ICH – Une nouvelle conception de la qualité

Comme énoncé précédemment, en 1990, la Conférence Internationale pour l'Harmonisation des exigences techniques et pour l'enregistrement des médicaments à usages humains (ICH), voit le jour. Depuis sa création, ce Conseil ne cesse d'accroître l'harmonisation des normes à travers la rédaction de lignes directrices (Guidelines), entraînant une augmentation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des produits. [55]

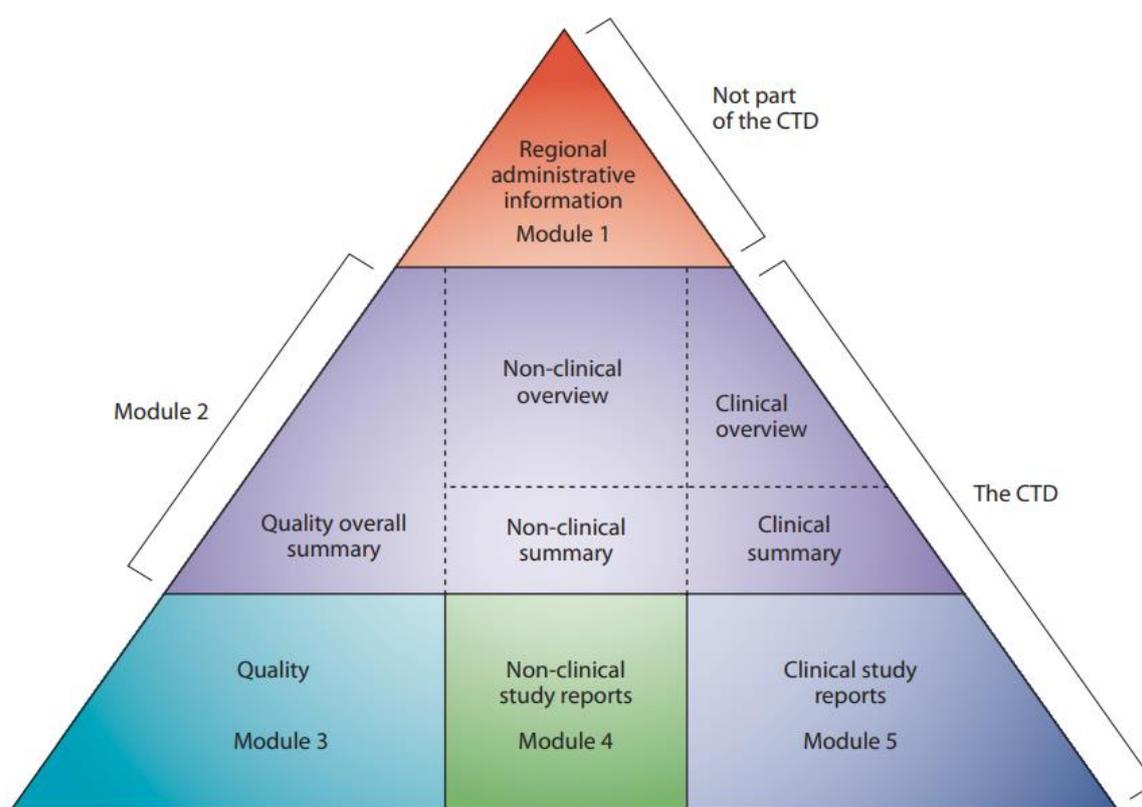
Les lignes directrices qui nous intéressent concernent la qualité, ce sont les « Quality Guidelines », que nous allons développer ici. Plus précisément, nous allons aborder les lignes directrices Q8 – Q9 – Q10, ainsi qu'évoquer les lignes directrices Q13 et Q14 actuellement en développement.

a) Q8 : Pharmaceutical Development (Développement Pharmaceutique)

L'ICH Q8 permet de préciser le type d'informations nécessaires aux dossiers d'enregistrements pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. De même, les notions de « Quality by Design » (Qualité par Conception), « Design Space » (Espace de Conception), et de « Process Analytical technologies » (Technologie Analytiques des Procédés) ont ainsi vu le jour.

Cette Guideline se subdivise en deux parties.

La première décrit le contenu suggéré déjà suggéré dans le module 3 (partie qualité) du CTD (Common Technical Document) de l'ICH M4 (Voir Figure 21) [122], relatif à la qualité du médicament (produit fini) pendant la phase de développement pharmaceutique, lors de la rédaction du dossier de soumission d'AMM.



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 21 : Le « CTD Triangle Color »

Cette partie encourage la transmission des connaissances scientifiques acquises au cours du développement, et démontre une maîtrise des procédés de fabrications, de stockage, et de conditionnement. Ces résultats permettent d'avoir une certaine flexibilité aux autorités réglementaires, pour le processus d'enregistrement du dossier de soumission d'AMM.

La deuxième partie ICH Q8(R2) détaille la démarche « Quality by Design » (QbD) et confère des indications sur le moyen d'utiliser ces outils et la démarche à adopter lors du développement d'un nouveau produit. En effet le développement pharmaceutique est une étape extrêmement longue et coûteuse dans le cycle de vie d'un médicament. Le manque de connaissance ou de maîtrise des variations observées sur les matières et les procédés induit des coûts de non-qualité ainsi que des modifications en réponse à ces variations.

Nous traiterons plus en détails l'aspect de « Quality by Design » par la suite.

b) Q9 : Quality Risk Management « QRM » (Gestion du Risque Qualité)

L'ICH Q9 transmet les principes et outils suffisants à la gestion du risque de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elle s'applique de façon transversale à tous les stades du cycle de vie d'un médicament (développement pharmaceutique, transposition industrielle, production, distribution, contrôle et réévaluation des procédés) [123]

L'objectif est d'encourager l'amélioration à travers les connaissances enregistrées sur les matières premières (substances actives, excipients, solvants, articles de conditionnement). Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque de la qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques, et à terme être liées à la protection des patients
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de management du risque qualité doit être proportionnel au niveau de risque

Trois niveaux de gestion du risque sont proposés (voir Figure 22) : cela commence par l'analyse du risque (Risk Assessment), puis continue avec le contrôle de ce risque (Risk Control), pour enfin se terminer par la révision de celui-ci (Risk Review).

Pour initier la démarche, il faut, dès la définition du projet, prendre en compte le risque, idéalement dès la phase de développement (ICH Q8). Plus il est détecté tardivement plus les conséquences peuvent être graves et difficilement réversibles. Ainsi la gestion des risques est assurée tout au long du cycle de vie du médicament. Lors de modification du produit, l'impact du changement apporté au produit existant est étudié et analysé.

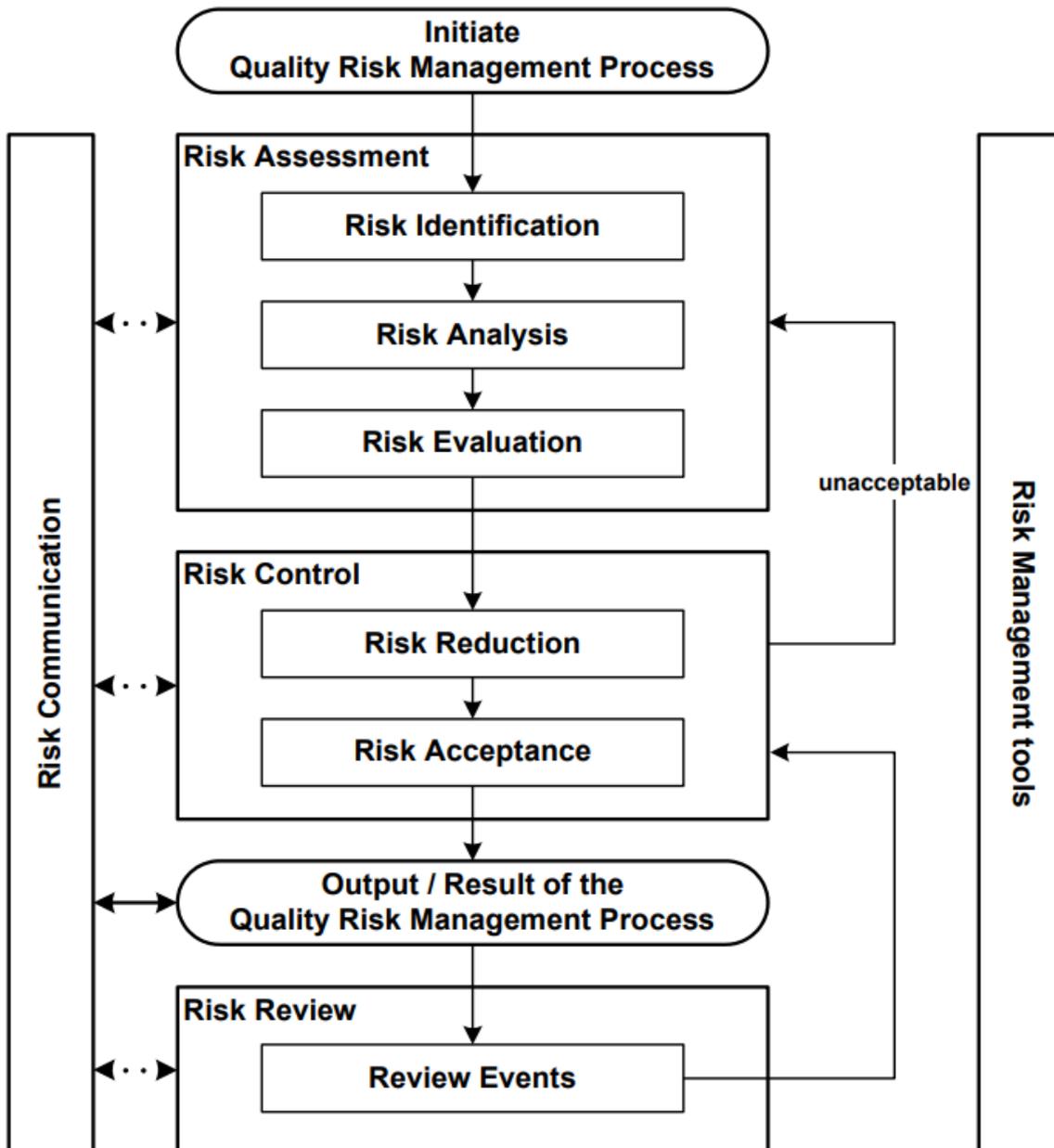


Figure 22 : Diagramme Gestion du Risque : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique issu d'ICH Q9

La première étape consiste à définir le système à étudier afin d'estimer le risque associé. Une fois le risque estimé, des moyens sont mis en œuvre pour le maîtriser. Il faut impérativement communiquer autour du risque avec les différents acteurs impliqués. Enfin, la gestion du risque qualité est un processus dynamique, il évolue avec la collecte de nouvelles informations sur le produit (nouvelle défaillance du produit détectée au cours des process de fabrication, réclamations critiques ou rappels de lots), mais aussi par la mise en place de nouvelles réglementations et avancées scientifiques. Un réexamen de l'analyse de risque doit être entrepris pour évaluer les nouveaux risques ou dangers engendrés.

C'est un facteur d'amélioration permettant un gain de temps, et donc un enjeu économique majeur pour les entreprises, lorsqu'il est bien maîtrisé.

Pour l'amélioration de la qualité, il existe des méthodes et des outils adaptés aux situations et aux objectifs souhaités. Certains sont nécessaires pour prévenir ou résoudre un problème ou une non-conformité (les CAPAs : Corrective Action, Preventive Action), et d'autres pour identifier un dysfonctionnement, ou sont utilisés pour la conception d'un nouveau produit.

En conséquence, le Brainstorming, le QQQQCP, la méthode des 5M (diagramme d'Ishikawa), Pareto, etc. et d'autres outils qualité, sont très largement utilisés à chaque étape du cycle de vie du médicament pour gérer le risque qualité. L'entreprise a le libre choix sur l'utilisation des outils nécessaire à cette gestion, chacun ayant ces avantages et ces inconvénients et devant être sélectionné selon la problématique rencontrée.

La gestion et le management du risque intervient aujourd'hui comme un outil essentiel dans les différentes activités pharmaceutiques. Basée sur la connaissance scientifique et la compréhension des interactions entre le procédé de fabrication et la qualité attendue du produit, son implémentation à différents niveaux, tant du produit que du procédé permet d'assurer la maîtrise des risques liés au patient. Applicable à chacune des étapes du cycle de vie du produit, cette démarche vient s'interfacer directement avec les approches de Qualité by Design (ICH Q8).

Selon la FDA, les deux approches primordiales pour les inspections réglementaires sont :

- L'approche « Système qualité » dont les déviations sont la principale porte d'entrée pour l'analyse du système qualité
- L'approche « Risk-Based ». Il s'agit de gérer correctement les déviations, de mener des investigations robustes et de mettre en œuvre des CAPA efficaces afin de maîtriser les risques. Le but est de démontrer aux autorités que l'on maîtrise les risques afin d'augmenter la confiance et diminuer les fréquences des inspections.

Globalement, par son application, il accroît la confiance réciproque entre industrie et autorités en apportant la preuve d'une meilleure gestion et maîtrise des risques.

c) Q10 : Pharmaceutical Quality System « PQS » (Système Qualité Pharmaceutique)

L'ICH Q10 élargi le cadre des GMPs et fournit un modèle harmonisé de système de qualité pharmaceutique (PQS) dont la portée est globale à tout le cycle de vie du produit.

Elle vient renforcer les exigences en termes de Système de Management de la Qualité et a pour vocation de promouvoir l'innovation, l'amélioration continue dans la lignée de la norme ISO 9001 (v.2000), et de consolider les liens entre le développement et la production. Elle s'applique à toutes les étapes du cycle de vie du médicament, allant jusqu'à sa mise sur le marché et même après arrêt de sa commercialisation (conservation de la documentation, des échantillons, évaluation continue des produits et retours d'informations).

Cette directive met l'accent sur le maintien de l'état de contrôle du procédé et l'amélioration continue des procédés, en développant des systèmes efficaces de contrôle et de surveillance pour la performance des procédés et la qualité des produits (voir **Annexe 9**).

Après avoir été intégré dans la Partie 3 des GMP EU, l'ICH Q10 a vu ses recommandations être intégrées dans le Chapitre 1 des GMP EU en tant qu'exigences.

Les objectifs de l'ICH Q10 et donc du SQP sont [124] :

- D'assurer la réalisation du produit pharmaceutique
- D'établir et maintenir une phase de maîtrise
- De faciliter l'amélioration continue

L'utilisation conjointe de Q8, Q9 et Q10 permet de bénéficier d'opportunités dans le contexte réglementaire « Ties It All Together » = « Relie tout ensemble ».

d) Q11 : Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) -[Développement et Fabrication de Substances Pharmaceutiques (Entités Chimiques et Entités Biotechnologiques/Biologiques)]

L'ICH Q11 clarifie et harmonise les exigences réglementaires en matière de développement et de fabrication de substances actives pharmaceutiques, tout en renforçant le rôle central de l'état de maîtrise. Elle promeut la sécurité, l'efficacité et la qualité des substances pharmaceutiques fabriquées. [125]

Le développement pharmaceutique traité dans cette ligne directrice rejoint celui fait dans l'ICH Q8.

Aussi bien qu'elle clarifie et complète également le concept de Quality by Design et de Control Strategy, consolide la notion de flexibilité réglementaire avec notamment la description et la localisation des informations QbD dans les documents de dépôt d'AMM, et étaye la validation des procédés ; le tout étant applicable aux entités chimiques et biotechnologiques/biologiques.

Une différence notable est que la fabrication d'une substance pharmaceutique doit également répondre aux recommandations des directives Q6A et Q6B.

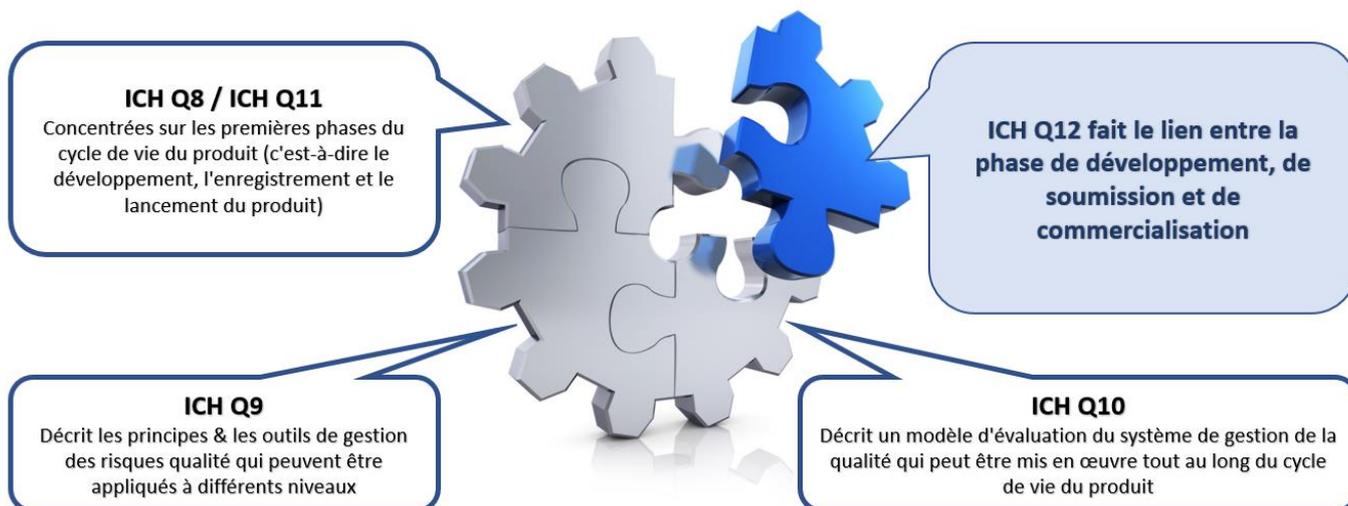
e) Q12 : Pharmaceutical Product Lifecycle Management (Gestion du Cycle de vie des Produits Pharmaceutiques)

L'ICH Q12 a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post-approbation qui impactent la partie Qualité (Module 3/CMC) du dossier CTD. Sa finalité est de faciliter la gestion des changements post-approbation, de rendre leur processus de traitement plus prévisible et efficace, en permettant aux industriels de gérer une grande partie de leurs changements au travers du système qualité pharmaceutique afin de minimiser les variations réglementaires [126].

Les opportunités offertes grâce à l'implémentation du Q12 sont conditionnés par la mise en place des démarches basées sur la connaissance scientifique et le risque (QbD & l'Approche basé sur le Risque / cf. ICH Q8 et Q9) et la mise en place d'une Système de Management de la Qualité robuste (cf. ICH Q10).

Ainsi, ce premier guide ICH spécifiquement dédié à la phase post-approbation du cycle de vie du produit s'inscrit en continuité des textes existants Q8, Q9, Q10 et Q11 (voir Figure 23).

Le but affiché du guide ICH Q12 est de faciliter l'innovation et à la mise en œuvre de l'amélioration continue, dans un contexte de transparence entre l'industrie et les autorités de réglementation.



Source ICH Q12

L'étendue de la **flexibilité** opérationnelle et réglementaire dépend de la **compréhension des produits et des processus** (ICH Q8 et Q11), de l'application des **principes de gestion des risques** (ICH Q9), et d'un **système de qualité pharmaceutique efficace** (ICH Q10).

Figure 23 : ICH Q8 à ICH Q12 - Valoriser les approches Science & Risk-based

f) **Q13 : Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (Fabrication en continue de Substances Pharmaceutiques et de Médicaments)**

L'ICH Q13 [127] est une nouvelle ligne directrice de l'ICH, qui devrait être à l'étape 4 à la fin de 2022. Elle vise à réduire les obstacles à l'adoption de la technologie de fabrication en continue. Bien que le CM soit relativement nouveau pour les applications pharmaceutiques, mais compte tenu de la maturité actuelle de la technologie CM, il est temps d'élaborer une directive harmonisant les attentes réglementaires en matière d'approbation de dossier et prenant en compte les concepts de dynamique de système.

En 2014, le CM a été sélectionné comme sujet qui serait développé en une ligne directrice. Le CM a été choisi comme nominé pour les futurs thèmes qualité ICH (À partir de la réunion ICH Minneapolis, 2014)

En juin 2018, le CM a été approuvé comme nouveau sujet lors de la réunion de l'ICH à Kobe (Japon) (ICH Q13). Dès Novembre 2018, lors du 1^{er} meeting consacré à ce sujet à Charlotte (USA), les discussions ont permis de finaliser le « Concept Paper », le « Business Plan », et le « Work Plan ». L'« Informal Working Group » (IWG) constituer jusque-là fut alors modifier en « Expert Working Group » (EWG). L'ébauche du plan fut élaborée, et les thèmes clés ainsi que les domaines d'alignement ou différences régionales ont été identifiés. [128]

(1) Concept Paper :

Le CP (voir **Annexe 10**) décrit les problèmes perçus et les difficultés à résoudre via un projet d'harmonisation. Basé sa description, les lignes directrices seront développées. [128]

(2) Business Plan :

Le BP (voir **Annexe 10**) décrit les coûts et les avantages de l'harmonisation d'un sujet qui serait préalablement proposé par un CP (Concept Paper), et se concentre sur la faisabilité réglementaire. Sur la base du BP, l'ICH décide finalement si le sujet doit être développé en tant que ligne directrice de l'ICH. [128]

(3) Actions potentielles :

Actions spéciales potentielles :

- Visites de sites sur les installations CM par les membres du groupe de travail sur la réglementation.
- La compréhension de l'état de l'art des capacité technologiques.
- Pendant la phase de consultation, présentations des lignes directrices de l'ICH lors de grandes conférences techniques
- Engagement avec des experts techniques externe

Actions potentielles pouvant être pris en avance ou pour promouvoir l'implémentation de la ligne directrice :

- Création et distribution de supports de formation formels relatant la ligne directrice ICH Q13
- Développement d'exemples d'études de cas

En Juin 2019, lors de la 2^{ème} réunion à Amsterdam (Pays-Bas), les contours de l'ICH Q13 furent complétés.

L'ébauche d'un document (draft) fut commencée, avec 4 sous-équipes formées pour travailler sur chaque session dudit document et de multiple téléconférence pour développer et revoir le contenu. Cela permit une recherche continue d'un consensus sur les principaux concepts scientifiques et réglementaires.

Cette réunion donna lieu également à l'identification des installations CM en Amérique du Nord, en Asie et en Europe, cela, afin d'organiser les visites de sites par les membres réglementaires Q13 de l'EWG (Expert Working Group).[127]

Le 1^{er} draft fut achevé en Octobre 2019, et c'est peu après, en Novembre 2019 à Singapour, que l'équipe EWG enchaina une 3^{ème} réunion.

Elle consista en partie à affiner davantage la portée et le contenu de 3 sections majeures du document (Définition et concepts réglementaires, approches scientifiques et considérations réglementaires), mais également à continuer l'élaboration d'un consensus, ainsi qu'à identifier les sujets/thèmes des Annexes et à développer des plans pour leurs ébauches.

Les annexes élaborent et/ou fournissent des exemples sur l'application de certains sujets de CM abordés dans les lignes directrices). Elles traitent également des aspects clés associés aux différentes modalités, et fournissent de plus amples informations concernant les attentes réglementaires. [127]

En Mai 2020, une 4^{ème} réunion s'est « virtuellement » déroulée à Vancouver (Canada). Virtuellement dû à la pandémie mondiale de la COVID-19.

Cette rencontre s'axa sur le développement continu des documents techniques. Les commentaires des organisations représentées par l'EWG (Expert Working Group) leur ont été ainsi remontée. Ces commentaires ont permis d'identifier les secteurs critiques sur lesquels il faudra discuter. Il fut entrepris de continuer le travail continu sur l'élaboration d'un consensus, ainsi que sur les révisions des lignes directrices et annexes tout au long de l'été.[127]

En Novembre 2020, une 5^{ème} réunion, toujours virtuelle, s'est déroulée à Athènes (Grèce).

Celle-ci continua le travail de développement continu des documents techniques. Les principaux « thèmes spécifiques » identifiés au cours du deuxième tour révision de la ligne directrice ont été discutées. Il y eu également une clarification des approches et des attentes concernant la collecte, l'organisation et le filtrage des commentaires/retours des organisations sur le troisième draft de l'ICH Q13. [127]

En 2021, plusieurs réunions virtuelles se sont déroulées tout au long de l'année. En Mai le Step 1 fut approuvé, et à partir du mois de Juillet un document Draft pour le Step 2 a/b fut réalisé et approuvé par le CHMP.

(4) Statut actuel

Les discussion et retours des consultations publiques du Draft Step2b sont en cours et doivent être débattu dès le mois de Mai 2022.

Concernant la suite, en Novembre 2022 est prévu une conférence physique pour approuver le Step 3 et commencer le Step 4 pour l'adoption des Guidelines finales. [127]

(5) Informations clés du Draft Step 2b

Alors que la définition d'un lot était jusqu'à présent défini dans le 21 CFR 210.3 comme étant- : « *Batch - une quantité spécifique d'un médicament ou d'un autre matériel qui est destiné à avoir un caractère et une qualité uniformes, dans des limites spécifiées, et qui est produit selon un seul ordre de fabrication au cours du même cycle de fabrication* ». / ou encore « *Lot - un lot, ou une partie spécifique identifiée d'un lot, ayant un caractère et une qualité uniformes dans des limites spécifiées ; ou, dans le cas d'un produit médicamenteux produit par un procédé continu, il s'agit d'une quantité spécifique identifiée produite dans une unité de temps ou de quantité d'une manière qui assure son caractère et sa qualité uniformes dans des limites spécifiées.* »

Une définition plus précise fut développée concernant la fabrication en continue, étant donné que dans ce cas particulier les limites entre plusieurs lots peuvent être difficile à discerner et être perçues comme floues. L'élaboration et l'ajustement d'une nouvelle définition, plus proche de cette méthode de fabrication, fut donc entreprise.

Une première définition concernant le Continuous Manufacturing vit le jour dans l'ICH Q7 (GMP) comme étant : « *Une quantité spécifique de matière produite dans un processus ou une série de processus de sorte qu'elle soit censée être homogène dans des limites spécifiées. Dans le cas d'une production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite dans un intervalle de temps fixe.* »

Actuellement, voici ce qu'exprime le draft ICH Q13 Guidelines (Step 2b) :

« La définition ICH Q7 d'un lot s'applique à tous les modes opératoires de CM, tant pour les substances médicamenteuses que pour les produits médicamenteux. Sur la base de cette définition, la taille d'un lot produit par CM peut être définie à partir de l'un des éléments suivants :

- Quantité de matériel de sortie
- Quantité de matériel d'entrée
- Temps de fonctionnement à un débit massique défini

D'autres approches pour définir la taille des lots peuvent également être envisagées, si elles sont scientifiquement justifiées sur la base des caractéristiques du procédé CM.

Une taille de lot peut également être définie comme un intervalle. Par exemple, l'intervalle de taille d'un lot peut être établie en définissant un temps de production minimum et maximum. »

g) Q14 : Analytical Procedure Development (Développement de Procédures Analytiques)

Encore en développement, l'introduction de l'ICH Q14 se base sur la volonté de développer une nouvelle ligne directrice afin de donner l'opportunité de présenter les informations obtenues grâce à des méthodes analytiques améliorées (voir Figure 24) [129], c'est-à-dire sur les approches scientifiques du développement des procédures analytiques, basées sur la science et la gestion des risques qualité (en utilisant les principes de Quality by Design Analytique).

Elle aidera à sélectionner ou à identifier des approches de développement, ce qui donne une flexibilité réglementaire dans le cas des changements des procédures analytiques post-approbation ; et facilite une gestion du changement efficace, saine, et fondée sur les risques. L'application d'une méthode améliorée des processus analytiques peut contribuer au développement de médicaments économes en ressources. [130]

Les buts de l'ICH Q14 sont :

- L'harmonisation des approches scientifiques du développement des procédures analytiques.
- Fournir les principes relatifs à la description du processus de développement de procédures analytiques conformément à ICH Q8 et Q11, et améliorer la communication réglementaire entre l'industrie et les régulateurs.
- Faciliter une approbation plus efficace, scientifique et basée sur les risques ; mais aussi faciliter la gestion des modifications post-approbation des procédures analytiques.
- L'alignement et l'harmonisation des éléments clés et la terminologie.
- De donner des directives sur la démonstration à fournir pour montrer la capacité et l'aptitude des tests de libération en temps réel.

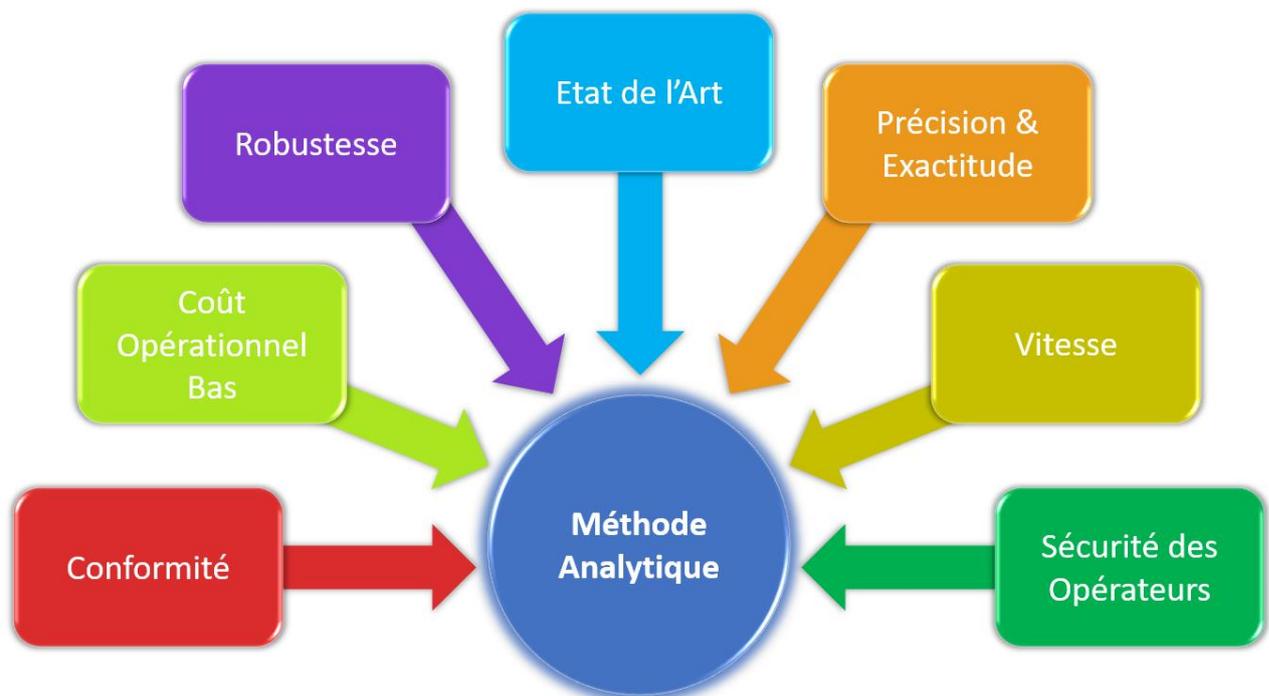


Figure 24 : Attentes sur les méthodes analytiques

L'autre mesure de l'ICH Q14 concerne l'application du QbD (Quality by Design) sur les procédures analytiques. Ce modèle basé sur une approche scientifique et utilisant des modèles mathématiques permettra d'assurer l'application et l'utilisation du savoir et de la connaissance d'un sujet d'une façon indépendante et mesurée.

Cela amène à l'utilisation d'une nouvelle définition pour qualifier ce modèle de qualité analytique par conception, l'AQbD pour « Analytical Quality by Design ». (Voir Figure 25) [131]



Figure 25 : Développement « QbD vs AQbD »

Outre l'ICH Q14, une attention particulière est donnée aux nouvelles technologies avec la révision de l'ICH Q2(R2) – Validation Analytique (Analytical Validation) – en y ajoutant une partie « Analytical Procedure Development » développer pour compléter l'ICH Q14.

L'objectif est de couvrir l'utilisation analytique des données spectroscopiques et spectrométriques (exemple : NIR, Rman, NMR ou MS) qui pour la plupart requière des analyses statistiques multivariées.

Ces analyses sont très importantes, notamment avec l'utilisation des PAT (Process Analytical Technologies) dans le cadre du Continuous Manufacturing (Fabrication Continue) par ailleurs développé en parallèle dans les lignes directrices de l'ICH Q13.

7. Quality by Design (QbD)

L'un des objectifs du Quality by Design (= Qualité par la conception) est de s'assurer que toutes les sources de variabilité affectant un procédé sont identifiées, expliquées et gérées par des mesures appropriées. Cela permet au produit médicamenteux fini de

satisfaire constamment ses caractéristiques prédéfinies au départ - de sorte qu'il est « bon du premier coup ». [132]

Le Quality by Design est centrée sur l'utilisation de l'analyse multivariée, souvent en combinaison avec des méthodes modernes de chimie analytique des processus et des outils de gestion des connaissances pour améliorer l'identification et la compréhension des CMA et des CPP de fabrication (voir ci-après). Cette meilleure compréhension du produit et du processus de fabrication est utilisée pour intégrer la qualité dans la production et fournir la base de l'amélioration continue des produits et des processus.

Jusqu'aux années 2000, la majorité des contrôles se faisait en fin de production, une perte de temps qui n'était pas bien optimisé pour faire des essais de variations de formulation ou de paramètres lors du développement. Cette initiative QbD donne une nouvelle manière de travailler en engageant la qualité tout au long du cycle de vie du produit (voir Tableau 9)

Aspect	Méthode traditionnelle	Méthode QbD
Développement pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> Méthode empirique Les recherches de développement concernent une variable à la fois 	<ul style="list-style-type: none"> Compréhension systématique des CQAs Expérience avec multivariable pour comprendre le produit et le process Etablissement d'un espace de conception Outils PAT utilisés
Procédé de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> Fixe Validation principalement basée sur les lots à grandes échelles initiaux Axé sur l'optimisation et la reproductibilité 	<ul style="list-style-type: none"> Ajustable dans l'espace de conception Cycle de vie considéré pour la validation, et idéalement, le CPV (Continuous Process Verification) Axé sur la stratégie de contrôle et la robustesse Utilisation de méthodes de contrôle statistiques des procédés
Procédé de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle en cours de fabrication principalement pour les décisions go/no-go Analyses hors-ligne de production 	<ul style="list-style-type: none"> Outils PAT utilisés avec les contrôles d'entrées et de rétroactions appropriés Opérations suivies et orientées pour soutenir les efforts d'amélioration continue post-approbation
Spécifications du produit	<ul style="list-style-type: none"> Moyens principales de contrôle Basés sur les données de lots disponible 	<ul style="list-style-type: none"> Partie de la stratégie globale de contrôle de la qualité Basés sur les performances souhaitées du produit avec des données de support pertinentes
Stratégie de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> Contrôles sur les produits intermédiaires (matériaux en cours) puis sur les produits finis 	<ul style="list-style-type: none"> Qualité du médicament assurée par une stratégie de contrôle des risques pour un produit et un procédé bien compris Contrôle qualité déplacés en amont, avec possibilité de tests de libération en temps réel ou de tests réduits sur le produit final
Gestion du cycle de vie du produit	<ul style="list-style-type: none"> Réactive (Résolution de problème, Action corrective) 	<ul style="list-style-type: none"> Action préventive Amélioration continue facilitée

Tableau 9 : Méthode Traditionnelle VS Méthode QbD

Différents outils du QbD sont développés et des paramètres bien définis, tel que :

- le « Critical Material Attribute » (CMA = Attribut Critique du Matériau)
- le « Critical Process Parameter » (CPP = Paramètre Critique du Procédé)
- ou le « Critical Quality Attribute » (CQA = Attribut Qualité Critique).

Ils seront développés dans la partie concernant les PAT.

« Je ne cherche pas à connaître les réponses, je cherche à comprendre les questions. »

Confucius

IV. PAT - Process Analytical Technology

A. Introduction

Les entreprises pharmaceutiques doivent relever un défi qui consiste à réduire leurs coûts à travers l'optimisation et l'amélioration de leurs processus productifs en évitant « Les grandes pertes de production » (perte d'utilisation, pertes de rendement et ralentissement du processus), ainsi qu'en contrôlant leur taux de rendement synthétiques « OEE » (Overall Equipment Effectiveness).

Les procédés de fabrications et d'analyses pharmaceutiques sont des sujets sensibles et complexes. La simple modification d'un des paramètres critiques d'un équipement, des matières premières utilisées, de l'environnement ou d'une opération peut entraîner une cascade d'effets potentiellement délétères sur le produit final.

Pour résoudre ce défi, les entreprises pharmaceutiques, en particulier, se sont surtout concentrées, par le passé, sur l'amélioration de la qualité des produits et des processus. Cela revient en premier lieu à contrôler et à garantir la sécurité des accès des utilisateurs, des spécifications et recettes de production, les variantes, les mouvements de matériels, les contrôles par état et par lot, les affectations de lots approuvés aux commandes, l'expiration, les tests, etc ..

Le tout dans le cadre des nombreuses normes GxPs compatible avec la FDA, EMA, ICH, etc., mais aussi des multiples normes ISO, HACCP, etc.

Par ailleurs, afin d'assurer la qualité du produit semi-fini ou fini, il faut que l'on dispose d'alertes suffisamment précises déclenchant des processus de contrôle permettant de réaliser des inspections liées aux caractéristiques physiques du produit ou du processus de production.

Les caractéristiques physiques du produit sont les variables propres inhérentes à celui-ci (densité, pH, microbiologie, etc.), qu'il convient de contrôler à des fréquences différentes selon les valeurs qu'elles adoptent.

Il arrive parfois qu'une variable s'écarte de ses valeurs cible en raison de l'influence d'autres variables indépendantes. Un ajustement de la seconde variable peut alors permettre de rectifier la première, tant de nombreuses variables sont interdépendantes. Pour parvenir à une homogénéité de la production, il est impératif de s'assurer que les constantes exogènes à la fabrication soient stables.

Cela, dans le but de placer le processus de fabrication sur une voie correcte, pour ne pas dire optimale.

Il s'agit d'enregistrer les variables évoquées en assurant une surveillance en temps réel de leurs valeurs et des causes ayant entraîné chaque perte et, par conséquent, la baisse d'efficacité.

Contrôler les procédés comme cela a été fait par les autres industries chimiques, agroalimentaires, etc., a permis aux industries pharmaceutiques de tirer avantages des méthodes existantes pour relever maints défis et améliorer leur efficacité.

En ce sens, des spécificités des variables concernées dans la fabrication en continue ont pu être révélées et étudiées tout au long du développement de cette méthode de fabrication, d'abord dans le cadre de la chimie, jusqu'à son utilisation et son développement en industrie pharmaceutique.

B. Historique

Le concept de Process Analytical Technology existe depuis le début du XXe siècle. Il fut utilisé dans différentes industries, notamment l'industrie chimique, sous le nom de Process Analytical Chemistry (PAC).

Le PAC fut développé pour analyser en temps réel la production chimique et pétrochimique au moyen des analyses chimiques. Elle sert à surveiller et contrôler les procédés chimiques, afin d'optimiser les processus industriels ainsi que d'atteindre les objectifs que sont la qualité du produit, les contraintes de sécurité, les contraintes environnementales, et des coûts réduits simultanément. [133]

C'est une étape essentielle dans l'amélioration de la qualité et de la production pharmaceutique.

Au milieu de XXe siècle, l'analyse des process, le monitoring et le contrôle sont utilisés par nombres d'industriels. Outre l'amélioration de la qualité, elles ont permis une réduction des coûts de contrôles, permettant ainsi une généralisation de leur utilisation dans les secteurs de la production chimique, pétrochimique et des polymères.

Les PAT seront ensuite étudiés par les différents acteurs du Pharmaceutique et utilisés dans différentes étapes du développement du process pharmaceutique, notamment dans le champ de développement des capteurs.

C'est par la suite que l'utilisation du monitoring des process et des méthodes de contrôles s'est accentuée à l'échelle de laboratoires académiques et industriels. Nous

pouvons par exemple illustrer ceci avec l'implémentation de PAT sur l'optimisation de la Cristallisation chez AstraZeneca. Du côté de la fabrication nous pouvons prendre l'exemple de l'implémentation de PAT à l'échelle de la production chez GSK et Roche en Irlande, pour une réaction hautement exothermique.

Les tendances et développements dans le champ des PAT seront régulièrement discutés dans les revues et papiers scientifiques sur des sujets très variés, comme les applications dans la Spectroscopie Infra-Rouge (NIR), le contrôle et la surveillance de la cristallisation, l'imagerie chimique, la spectroscopie TeraHertz, l'analyse des tailles de particules, la spectroscopie Raman, les capteurs à imageries pour les bioprocess, la production de produits stériles, la granulation en lit fluidisé, le pelliculage, et l'analyse de données multivariées et chimiométrie. [134]

En 2004, la FDA a publié une Ligne Directrice concernant les PATs, donnant alors un caractère officiel à leurs définitions et usages. Conjecturant une amélioration et optimisation des process grâce à ceux-ci, l'agence incitera les Industriels Pharmaceutique à développer encore d'avantages dans ce domaine [48].

C. Concept

Process Analytical Technology (PAT) est un terme générique qui couvre une large gamme d'outils, et est souvent citée comme étant une composante importante de maintes innovations, telle que le Quality-by-Design, la libération en temps réel, ainsi que la fabrication en continue.

Les PAT sont un compendium des outils de gestion de la qualité et de gestion statistiques des procédés que nous avons détaillés précédemment. Elles ont rassemblé différentes disciplines, ce qui était l'intention de départ de la FDA lorsqu'elle publia ses lignes directrices les concernant en 2004 : « PAT- A Framework for Innovative Pharmaceutical, Development, Manufacturing and Quality Assurance ». Différentes approches de PAT peuvent être utilisées pour atteindre le même objectif, et dépendent de facteurs internes à l'entreprise, ce qui conduit à une diversité d'approche dans le secteur industriel. [135]

Le concept de PAT repose sur de bonnes données, ainsi que de bonnes gestions et de bonnes analyses de celles-ci. Le terme Process Analytical Technology (PAT) a au moins deux significations.

Premièrement, le PAT constitue un cadre réglementaire de la FDA et de l'EMA permettant aux fabricants de produits pharmaceutiques de développer et de mettre en œuvre de nouveaux outils analytiques efficaces à utiliser pendant le développement, la fabrication et l'assurance qualité pour maintenir ou améliorer le niveau actuel d'assurance qualité.

Deuxièmement, pour la communauté pharmaceutique à vocation technique, PAT signifie la technologie permettant de réaliser un contrôle qualité en temps réel dans la fabrication pharmaceutique, sans diminution du niveau de qualité. Cette technologie comprend l'instrumentation et les réseaux de capteurs fournissant les données caractérisant les matières premières, les intermédiaires, les produits et le processus de fabrication en lui-même, ainsi que les outils permettant d'associer les données aux problèmes de qualité critiques.

Le PAT peut se concevoir sous plusieurs perspectives (Voir figure 26) : mathématique, chimique mais aussi réglementaire, de production et d'ingénierie. Le PAT recouvre donc plusieurs aires différentes dans l'industrie pharmaceutique :

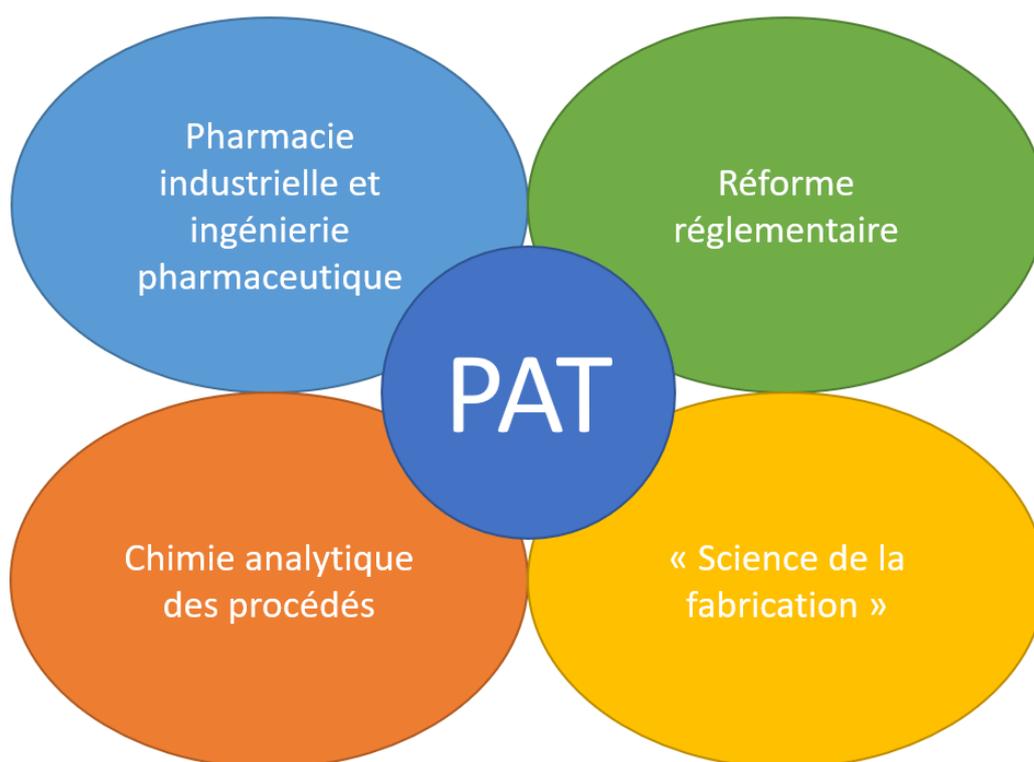


Figure 26 : « Les aires principales couvertes par le PAT » [136]

La FDA définit le PAT comme étant un système qui conçoit, analyse et contrôle le procédé de fabrication par l'analyse en temps réel des paramètres et des attributs critiques. Ce sont les matières premières, les matériaux en cours de procédé et les

paramètres du procédé qui sont vérifiés pour assurer la qualité de produit final. Le terme « *analytical* » inclut les analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques et celles des risques [48].

Le PAT est une approche dynamique et non statique comme la fabrication par lots. C'est l'apport de techniques qui permettent de détecter des variations (la température, le débit, la pression) qui ne le seraient pas avec la méthode conventionnelle. La mise en place du PAT demande l'installation de différentes technologies qui permettront de comprendre par une approche scientifique des variations chimiques, physiques et mécaniques du procédé de fabrication. Le système PAT n'est autre que le déploiement d'instruments d'analyses en temps réel, d'analyse du procédé de fabrication en continu et l'utilisation de modèle mathématique des CQA. C'est un système qui permet d'ajuster les paramètres du procédé par analyse et par une boucle de rétroaction [137]

D. Objectifs

L'objectif du PAT est de comprendre et de développer un procédé de fabrication dynamique. Des informations sur la qualité du produit sont fournies en temps réel. Pour atteindre cet objectif, la relation multifactorielle entre les variables environnementales, celles concernant le matériel et le procédé de fabrication doit être déterminée. Le PAT permet de détecter les sources critiques de variabilité puis de les identifier, les clarifier et les contrôler. Les attributs qualité du produit peuvent ainsi être prédits de manière précise et fiable. La compréhension du procédé et son amélioration augmentent l'efficacité de la production des médicaments et des objectifs à long terme peuvent être envisagés [48]:

- Réduction du temps du cycle de production,
- Prévention des rejets, rebuts et retraitements,
- Libération en temps réel,
- Augmentation de l'automatisation pour améliorer la sécurité des opérateurs et réduire les erreurs humaines,
- Perfectionnement de l'utilisation des énergies et des matériels, augmentation des capacités,
- Facilitation des procédés continus pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités.

E. Introduction du PAT dans le contexte qualité & réglementaire / Réglementation actuelle

La FDA a publié une Ligne Directrice (Guidance for Industry) en 2004 intitulée « A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance »

L'agence FDA « considère le PAT comme étant un système pour designer, analyser, et contrôler la fabrication au travers de mesures régulières (i.e., pendant le processus) des attributs critiques de qualité et de performance des matières premières, des matières en cours de fabrication, et des process, avec l'objectif d'assurer la qualité finale du produit. C'est très important de noter que le terme analytique dans PAT est vu au sens large pour inclure l'aspect chimique, physique, microbiologique, mathématique, et des analyses de risques conduites de manière intégrée. L'objectif du PAT est d'augmenter la compréhension et le contrôle du processus de fabrication, ce qui est en cohérent avec notre système qualité des médicaments actuel : la qualité ne doit pas être testée sur le produit ; elle devrait être intégrée ou bien l'être de par sa conception.

La Pharmacopée Européenne a également introduit le concept PAT dans ses textes. Sa traduction parle de « Contrôle Analytique des Procédés ». La monographie 5.25 (01/2020 :52500) « *introduit une approche générale de l'intégration des techniques analytiques dans l'environnement de fabrication et souligne certains aspects à prendre en compte dans le cadre du contrôle analytiques des procédés* » [138]

F. Paramètres QbD (- Quality by Design) inhérents aux PAT

Pour définir les paramètres QbD qui seront utilisés pour les PAT, il faut avant cela décrire le QTPP (Quality Target Product Profile = Profil Qualité Produit Cible) :

C'est un « *Résumé prospectif des caractéristiques de qualité d'un produit médicamenteux qui, idéalement, seront atteintes pour assurer la qualité souhaitée, en tenant compte de l'innocuité et de l'efficacité du médicament* ». [ICH Q8 (R2)]

Le QTPP permet de comprendre ce qui garantira la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit spécifique pour le patient (voir Tableau 10).

QTPP Elements		Target	Justification
Dosage form		Tablet	Pharmaceutical equivalence requirement: same dosage form
Dosage design		Immediate release tablet without a score or coating	Immediate release design needed to meet label claims
Route of administration		Oral	Pharmaceutical equivalence requirement: same route of administration
Dosage strength		20 mg	Pharmaceutical equivalence requirement: same strength
Pharmacokinetics		Immediate release enabling T_{max} in 2.5 hours or less; Bioequivalent to RLD	Bioequivalence requirement Needed to ensure rapid onset and efficacy
Stability		At least 24-month shelf-life at room temperature	Equivalent to or better than RLD shelf-life
Drug product quality attributes	Physical Attributes	Pharmaceutical equivalence requirement: Must meet the same compendial or other applicable (quality) standards (i.e., identity, assay, purity, and quality).	
	Identification		
	Assay		
	Content Uniformity		
	Dissolution		
	Degradation Products		
	Residual Solvents		
	Water Content		
Microbial Limits			
Container closure system		Container closure system qualified as suitable for this drug product	Needed to achieve the target shelf-life and to ensure tablet integrity during shipping
Administration/Concurrence with labeling		Similar food effect as RLD	RLD labeling indicates that a high fat meal increases the AUC and C_{max} by 8-12%. The product can be taken without regard to food.
Alternative methods of administration		None	None are listed in the RLD label.

Tableau 10 : Exemple de QTPP [139]

Il renseigne sur la voie d'administration, la forme galénique, l'aspect, la classe thérapeutique, le dosage, les tests à effectuer, le conditionnement, etc... Le QTPP décrit les critères de conception du produit et doit donc constituer la base du développement des CQA, CPP, et de la stratégie de contrôle. [140]

1. CQA – Critical Quality Attribute

Une fois les objectifs qualité déterminés avec les QTPP, les critères physico-chimiques et microbiologiques sont à fixer afin de garantir la qualité du produit.

Critical Quality Attributes - :

Une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique doit être à l'intérieur d'une limite, d'un écart, ou d'une distribution appropriée pour assurer la qualité de produit désirée. Les CQA sont généralement associés à la substance active, aux excipients, aux intermédiaires (matériaux in-process) et médicaments produits (voir Figure 27) [ICH Q8 (R2)]

Plusieurs approches : [139]

- Il faut tenir compte de tous les attributs qualité du médicament ; attributs physiques, identification, dosage, uniformité du contenu, dissolution et libération, produits de dégradation, solvants résiduels, humidité, limites microbiennes, etc.
- Identifier un CQA en fonction de la **gravité du préjudice subi** par un patient (innocuité et efficacité) résultant du non-respect de cet attribut de qualité.

Quality Attributes of the Drug Product		Target	Is this a CQA?	Justification
Physical Attributes	Appearance	Color and shape acceptable to the patient. No visual tablet defects observed.	No	Color, shape and appearance are not directly linked to safety and efficacy. Therefore, they are not critical. The target is set to ensure patient acceptability.
	Odor	No unpleasant odor	No	In general, noticeable odor is not directly linked to safety and efficacy. Therefore, they are not critical. The target is set to ensure patient acceptability.
	Size	Similar to RLD	No	For comparable ease of swallowing as well as patient acceptance and compliance with treatment regimens, the target for tablet dimensions is set similar to the RLD.
	Score configuration	Unscored	No	The RLD is an unscored tablet; therefore, the generic tablet will be unscored. Score configuration is not critical for the acetriptan tablet.
	Friability	NMT 1.0% w/w	No	Friability is a routine test per compendial requirements for tablets. A target of NMT 1.0% w/w of mean weight loss assures a low impact on patient safety and efficacy and minimizes customer complaints.
Identification		Positive for acetriptan	Yes*	Though identification is critical for safety and efficacy, this CQA can be effectively controlled by the quality management system and will be monitored at drug product release. Formulation and process variables do not impact identity. Therefore, this CQA will not be discussed during formulation and process development.
Assay		100% w/w of label claim	Yes	Assay variability will affect safety and efficacy. Process variables may affect the assay of the drug product. Thus, assay will be evaluated throughout product and process development.
Content Uniformity (CU)		<905> Conforms to USP Uniformity of Dosage Units	Yes	Variability in content uniformity will affect safety and efficacy. Process variables may affect content uniformity. Therefore, this CQA will be discussed during formulation and process development.
Dissolution		NLT 80% at 30 minutes in 900 mL of 0.1 N HCl with 1.0% w/v SLS using USP apparatus 2 at 75 rpm	Yes	Failure to meet the dissolution specification can impact bioavailability. Both formulation and process variables affect the dissolution profile. This CQA will be investigated throughout formulation and process development.

Figure 27 : Différence entre CQA et Non-CQA [140]

Voici quelques exemples de CQA : [141]

- La taille des particules
- L'uniformité de masse
- Les propriétés d'écoulement
- La dureté
- Le polymorphisme du P.A.
- La dissolution
- La friabilité
- La teneur en eau
- Etc.

Ils sont classés en fonction de leur criticité en prenant compte de la sévérité, l'occurrence et la détection. Une analyse de risque est réalisée en tenant compte des paramètres influençant les CQA : les CPP et CMA.

2. CPP – Critical Process Parameter

Un paramètre du procédé dont la variabilité a un impact sur le CQA et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour s'assurer que le processus produit la qualité désirée. [ICH Q8]

Cela peut être sur les équipements ou les réglages de ces derniers, les conditions comme la température, la pression, l'humidité, etc. Un procédé est dit Robuste lorsque sa capacité démontre une variabilité tolérable, une performance et une qualité acceptable. [142]

3. CMA – Critical Material Attribute

Le CMA n'est pas défini dans les lignes directrices ICH, mais il est utilisé ici à des fins de présentation et de discussion.

La propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique d'un matériau d'entrée qui doit se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour garantir la qualité souhaitée du matériau de sortie.

Ce qui est important avec le CMA, ce sont les propriétés des matières entrant dans la ligne de production : les matériaux intermédiaires, les excipients, les P.A. Le but est de connaître ses attributs pour pouvoir produire un produit robuste.

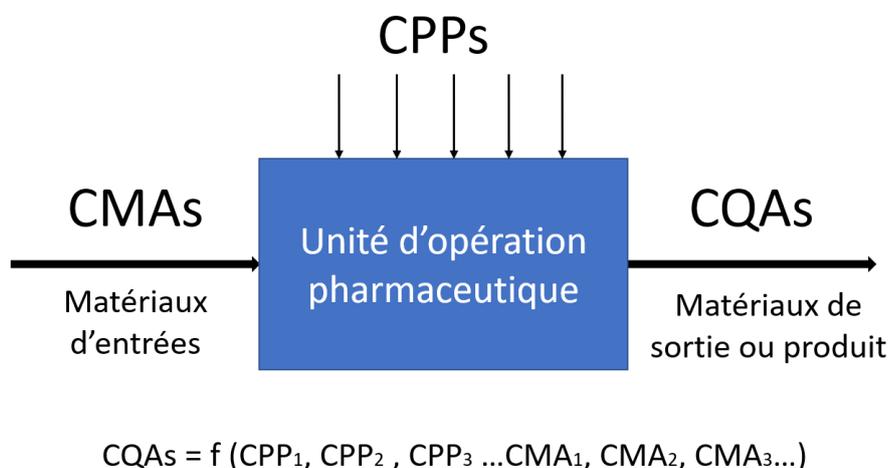


Figure 28 : Relation entre CMA, CPP et CQA [141]

Ces 3 paramètres sont en relation autour de l'unité d'opération comme montrer dans la figure 28. Concernant le niveau de risque, il dépend des informations collectées sur l'influence des CPP et CMA sur les CQA (voir Figure 29)

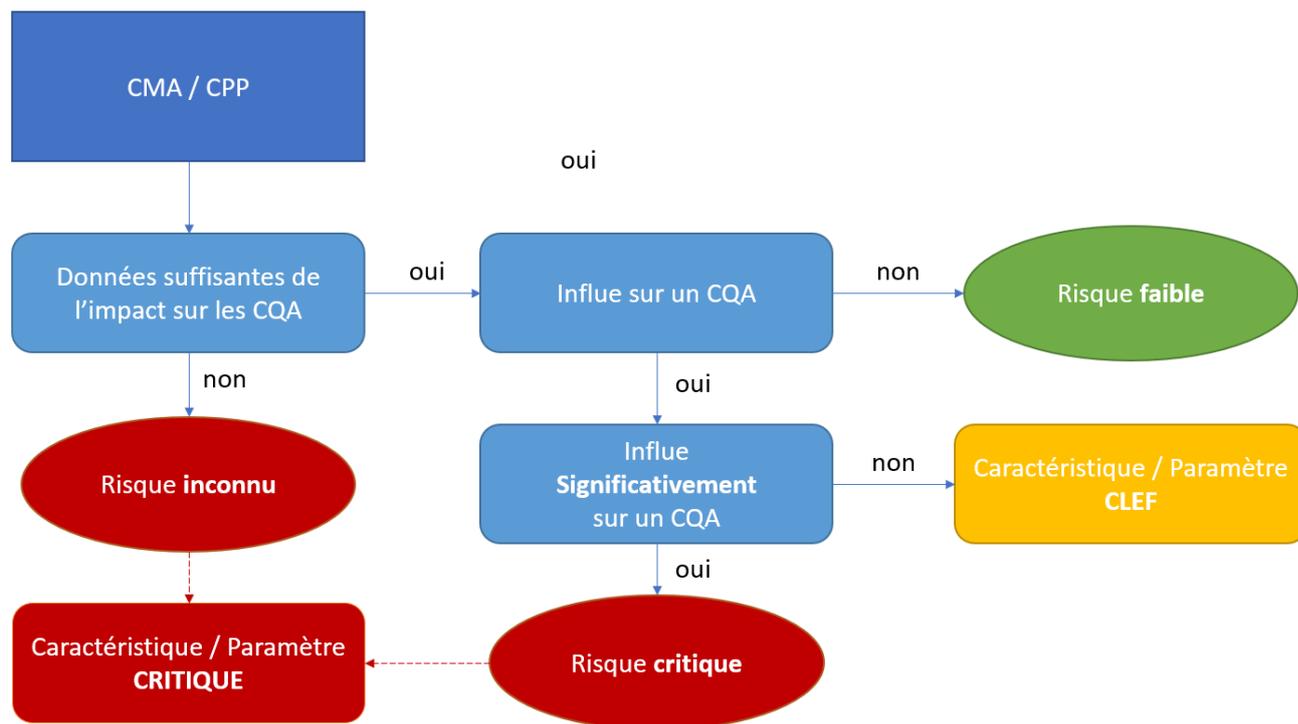


Figure 29 : Schéma décisionnel dans l'attribution du niveau de risque des CPP/CMA

Dans le cas de données insuffisantes, le risque est inconnu et le facteur considéré est alors qualifié de « critique ». Réciproquement, si les données sont suffisantes pour analyser l'impact des CPP et CMA sur le CQA, alors le risque pourra être statué convenablement.

4. APC – Advanced Process Control (= Contrôle Avancé des Procédés)

L'APC améliore la performance, stabilise la production, traite les contraintes, protège l'équipement et gère les modifications de qualité.

Il y a notamment deux types de contrôles avancés des procédés : l'un basé sur des modèles ; l'autre, sur des règles :

- Modèle : L'APC basé sur des modèles est essentiellement un outil de régulation avancée et de contrôle prévisionnel.
- Règle : L'APC basé sur des règles applique la « logique floue », approche utilisée en IA basée sur des « valeurs ou degrés de vérité sous la forme de chiffres réels compris entre 0 et 1 ».

Il existe d'autres techniques, notamment les réseaux à algorithmes génétiques et neuronaux.

5. Design of Experiment (DoE = Plans d'expériences)

Les plans d'expériences sont mis en place pour définir les paramètres clefs et critiques d'un nouveau procédé de fabrication ; mais aussi pour optimiser ce procédé en prédisant son comportement à travers une modélisation. [143]

Ils se composent de plusieurs variables reliées par un système qui combine l'ensemble des valeurs permettant d'établir un lien de causalité entre ces derniers.

Cela permet d'optimiser les essais, de trouver les relations entre les CPP / CMA et les changements qu'ils opèrent sur les CQA. L'existence d'interactions et de synergies entre les facteurs sont démontrées. [141]

6. Design Space (DS = Espace de conception)

Un espace de conception est décrit comme l'interaction et la combinaison multidimensionnelle de données variables (ex : CMA) et de paramètres des procédés dont il a été démontré qu'ils fournissent l'assurance de la qualité. Travailler à l'intérieur de cet espace de conception n'est pas considéré comme un changement ; néanmoins, sortir de cet espace est considéré comme un changement et déclencherait normalement un processus de modification et d'approbation réglementaire. L'espace de conception est proposé par le demandeur et est soumis à une évaluation et à une approbation réglementaire. [144]

L'espace de conception est compris dans l'espace de connaissance et comprend en son sein l'espace de contrôle (Voir figure 30) [145]

L'espace de contrôle détermine les limites supérieures et inférieures des CPP et CMA dans lesquelles les paramètres sont contrôlés, et garantissent la reproductibilité.

Chacun des éléments cités précédemment sont liés et représentés dans l'espace de conception. Il est alors très important d'utiliser des outils d'analyse spécifiques et robustes, le PAT permettant cette maîtrise en surveillant les attributs critiques tout au long du processus de fabrication.

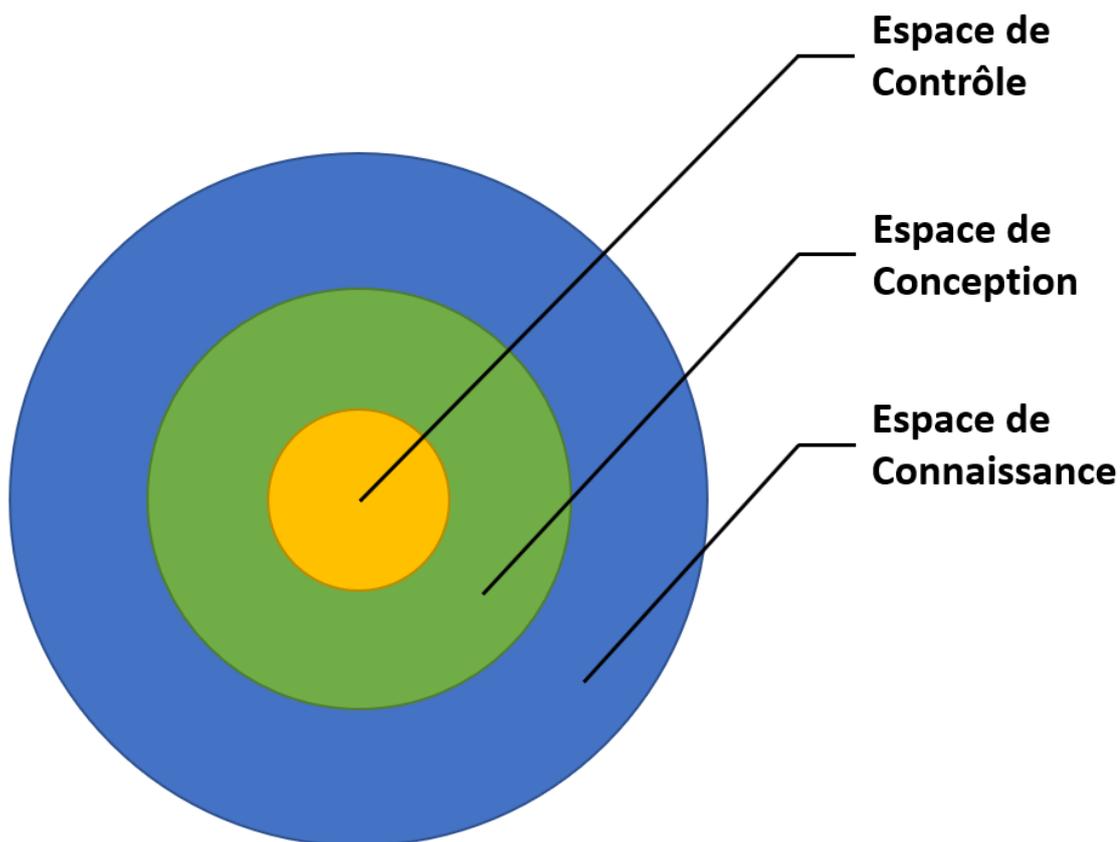


Figure 30 : Représentation de différents espaces selon le concept QbD

7. Control Strategy (=Stratégie de contrôle)

Une stratégie de contrôle est un ensemble planifié de contrôles, dérivée de la compréhension actuelle du produit et du procédé, qui assure la performance du processus et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés à la substance médicamenteuse et aux matériaux et composants du produit médicamenteux, aux conditions de fonctionnement des installations et des équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications du produit fini, ainsi qu'aux méthodes et à la fréquence de surveillance et de contrôle associés. [124]

Le but est d'atteindre constamment les critères d'acceptabilité des CQA afin d'assurer la qualité requise du produit prédéfinie avec les QTPP.

La stratégie de contrôle mise en œuvre utilise les données enregistrées par l'Espace de Conception et les outils PAT. [48]

G. Détails des instruments utilisés

Une multitude d'instruments de mesures sont utilisés pour analyser les différents facteurs importants de la ligne de production.

Les différents types d'outils [146]

Unités d'opération ou étapes de procédé	Instruments et logiciels
Matières Premières	NIR, Raman, Taille des particules
Surveillance des réactions	mid-IR, NIR, UV-visible
Cristallisation	mid-IR, NIR, Raman, FBRM, PVM
Séchage API	NIR
Micronisation	NIR
Granulation par voie humide	NIR, FBRM, PVM, Acoustiques, Imagerie des Particules
Réservoir de mélange	NIR, Raman, FBRM
Séchage par lit fluidisé	NIR
Mélange	NIR, Imagerie par NIR, Raman, LIF
Lubrification	NIR, LIBS
Compression	NIR, Raman, Imagerie par NIR, LIBS, TéraHertz, LIF, Ultrason
Encapsulation	NIR, LIBS, TéraHertz
Compression à cylindre	NIR, Capteurs de Pression, Taille des Particule
Hot Melt Extrusion	NIR, Raman, UV/Vis, Fluorescence
Séchage par pulvérisation	FBRM

Conditionnement	Réflectométrie
Adjuvants	Turbidité
Fermentation	Moyen-IR, NIR, Capteurs
Lyophilisation	NIR, Raman
Logiciels Chimométriques	SIMCA, Unscrambler, MATLAB
Réseau de données intégrées	Siemens SIPAT, SynTQ, ABB xPAT, Symbion
Méthodes de référence	HPLC, GC, Karl Fischer, LOD, Taille des Particules

Tableau 11 : Les instruments utilisés selon l'étape de procédé

Quatre catégories d'outils peuvent se distinguer dans ce Tableau 11. : [147]

- Les outils d'acquisition et d'analyse de données multivariés :

L'analyse et la caractérisation des attributs qualité et des paramètres de procédé multivariés est le fondement de ces instruments. Ils sont utilisés pour créer les plans d'expérience, en utilisant les outils mathématiques et statistiques, c'est le domaine de la chimiométrie.

- Les outils d'analyse de procédé chimique :

Grâce à ces outils, l'analyse des attributs physiques, chimiques, ou biologiques permet de d'enregistrer des variables telles que la pression, la température ou le pH. Ils peuvent être installés à différents endroits stratégique de la ligne de production.

Ils permettent un contrôlé et une assurance de la qualité en temps réel.

On distingue alors trois sous-catégories :

- Les outils At-line : Proche de la ligne de production, l'échantillon est prélevé, isolé, et analysé.
- Les outils On-line : Sur la ligne de production, l'échantillon est détourné de la ligne, analysé puis réacheminer dans le process de fabrication.
- Les outils In-line : Dans la ligne de production, l'échantillon n'est pas retiré, l'analyse de fait directement et de façon non-invasive et non-destructive.

- Les outils de surveillance de procédé et de contrôle :

La surveillance et la stratégie de contrôle permettent de constater l'état de la ligne de fabrication et du produit, et de le conserver dans l'état souhaité.

- Les outils d'optimisation de procédé continu et de gestion des connaissances :

En récoltant l'ensemble des données et en les analysant, une optimisation continue tout au long du cycle de vie du médicament peut être opérée. Les données constituées forment une base scientifique utilisable dans les discussions et changements post-approbations avec les instances réglementaires.

a) NIR (Near Infra Red = Proche Infra-Rouge)

Les mesures spectrales infrarouges ont été utilisées pour un large éventail d'applications - de l'analyse des liquides, des compositions de gaz et des substances solides à la caractérisation détaillée de chaque état physique. L'une des propriétés fondamentales des liaisons chimiques est qu'elles présentent des vibrations à des fréquences distinctes. La fréquence vibrationnelle d'une liaison chimique est intrinsèque à la liaison chimique d'intérêt. [148]

L'énergie électromagnétique des vibrations moléculaires est définie comme « proche infrarouge » (de 120 à 400 THz, de 2500 à 750 nm ou de 12 500 à 4000 cm^{-1}), infrarouge ou « moyen infrarouge » (de 30 à 120 THz, de 2500 à 25 000 nm ou de 4 000 à 40 cm^{-1}) et « infrarouge lointain » entre 300 GHz et 30 THz (soit de 25 000 nm à 1 000 000 nm). Le rayonnement infrarouge absorbé par une molécule individuelle fait vibrer des liaisons particulières d'une manière similaire à celle d'un oscillateur diatomique. Par conséquent, il pratique de partir de la molécule diatomique ayant le système vibrant le plus simple, puis d'étendre le concept aux molécules polyatomiques. Les changements d'énergie lumineuse entre les trois régions de l'infrarouge conduisent à des absorptions variables de différentes molécules et liaisons, induisant différents types de vibrations.

Par exemple, la région infrarouge lointaine la moins énergétique de la lumière (FIR) est absorbée par les atomes lourds, tels que certaines substances inorganiques et organométalliques, tandis que la zone infrarouge moyen (MIR) est utilisée pour les analyses chimiques organiques.

La méthode n'était pas très populaire avant d'avoir été reconnue comme très efficace pour l'analyse de composants alimentaire et le contrôle qualité des produits, notamment pharmaceutique. Elle peut se faire de plusieurs façons différentes (voir Figure 31)

Le spectre NIR contient jusqu'à cinq pointes (bandes) d'absorptions provenant de groupes méthyle ($C-H_3$), méthylène ($-C-H_2$), méthoxy ($O-CH_3$), aromatiques (C_6H_6), associés au carbonyle ($C=O$), $N-H$ des amides primaires et secondaires, $N-H$ des amines (primaires, secondaires et tertiaires), $N-H$ des sels d'amines, $O-H$ (alcools et eau), $S-H$ ou $C=O$. [149].

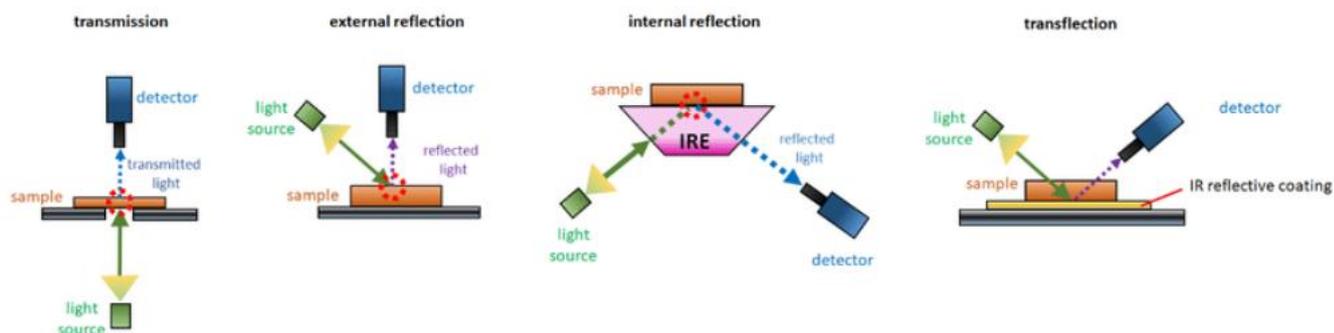


Figure 31 : Principes des modes d'acquisition de spectres utilisés en spectroscopie IR

L'intérêt pharmaceutique croissant pour le NIR est probablement le résultat direct de ses avantages d'être simple, rapide et non destructif, et de permettre l'analyse de matrices complexes sans qu'il soit nécessaire de manipuler des échantillons, ce qui réduit considérablement le temps d'analyse par rapport à d'autres techniques analytiques. [150], [151]

Un avantage supplémentaire du NIR est la possibilité de gérer et de contrôler un grand nombre de variables industrielles/technologiques qui doivent être optimisées dans les processus de fabrication. En février 2009, l'EMA a publié le projet d'une ligne directrice révisée sur l'utilisation du NIR par l'industrie pharmaceutique et les exigences en matière de données pour les nouvelles soumissions et les variations impliquant cette technique [152]. D'après les cGMPs, l'utilisation de la spectroscopie NIR est recommandée dans la procédure analytique de la production technologique de formes solides.

La méthode d'analyse NIR est définie dans l'ICH Q2 en Annexe 2 du document et ICH Q14 pour les questions de validation analytique et de développement de procédure d'analyse. [153]

b) Mid-IR

Le principe du Mid-IR (= Moyen Infrarouge) est sensiblement le même que pour le NIR, à ceci-dit que le spectre se retrouve sur la gamme 4000–400 cm^{-1} ; c'est la région dans laquelle se produisent les vibrations fondamentales des molécules organiques. [154]

c) Raman

La spectroscopie Raman est actuellement considérée comme un outil spectroscopique qui a un très fort potentiel pour les applications de diagnostic médical. Elle est considérée comme le complément de la spectroscopie Mid-IR. En effet, bien que les deux soient des techniques de spectroscopie vibrationnelle, elles ont des règles de sélection différentes qui régissent si une vibration moléculaire donne lieu à une bande d'absorption IR moyen ou à une bande de diffusion Raman. [154]

Pour qu'une vibration moléculaire produise une bande d'absorption dans l'infrarouge moyen, elle doit subir un changement de moment dipolaire pendant la vibration moléculaire ; la règle de sélection pour donner naissance à une bande dans un spectre Raman est qu'au cours de la vibration moléculaire, il doit y avoir un changement de polarisabilité.

Étant une technique de diffusion, les exigences pour la préparation des échantillons sont bien inférieures à celles d'une analyse par spectroscopie IR moyen.

La spectroscopie Raman est généralement réalisée à l'aide d'un laser d'excitation visible ou proche infrarouge (voir Figure 32). Une optique conventionnelle peut être utilisée et une résolution spatiale plus élevée est réalisable. La longueur d'onde du laser d'excitation peut être choisie pour correspondre à celle d'une espèce visiblement absorbante (chromophore) et générer ainsi un spectre Raman fortement amélioré à partir du chromophore, un tel spectre est connu sous le nom de spectre Raman de résonance ; la longueur d'onde d'excitation peut également être choisie de manière à éviter ou minimiser les interférences de fluorescence.

Raman est d'un intérêt particulier car une technique de choix pour les diagnostics in vivo.

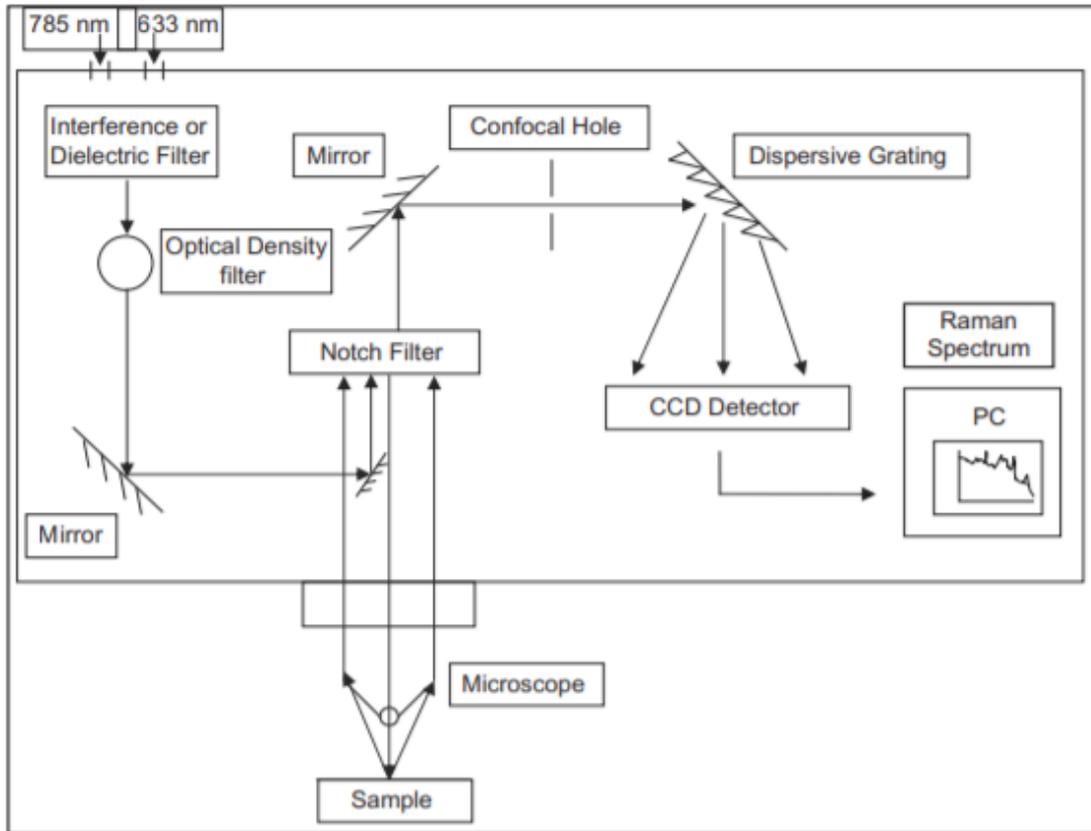


Figure 32 : Schéma d'une disposition optique d'un microspectromètre Raman [154]

d) FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement = Mesure de la réflectance à faisceau)

La mesure de la réflectance du faisceau focalisé (FBRM) est un outil de surveillance en temps réel (en ligne) pour la détermination de la taille et de la forme des particules dans le processus de fabrication en tenant compte de la longueur de corde des particules formées (voir Figure 33) [174 ; 181]. Cette technique permet le suivi et le contrôle du processus de cristallisation, de solidification des microparticules, de granulation et de processus de granulation-séchage-broyage. La technique FBRM a une relation directe avec la distribution de la longueur de la corde (CLD) qui est influencée par la géométrie, la taille, le nombre et la dispersion des particules. Ainsi, elle peut être utilisée efficacement pour la détermination de la vitesse des changements de taille des particules dans le processus de fabrication. [175]

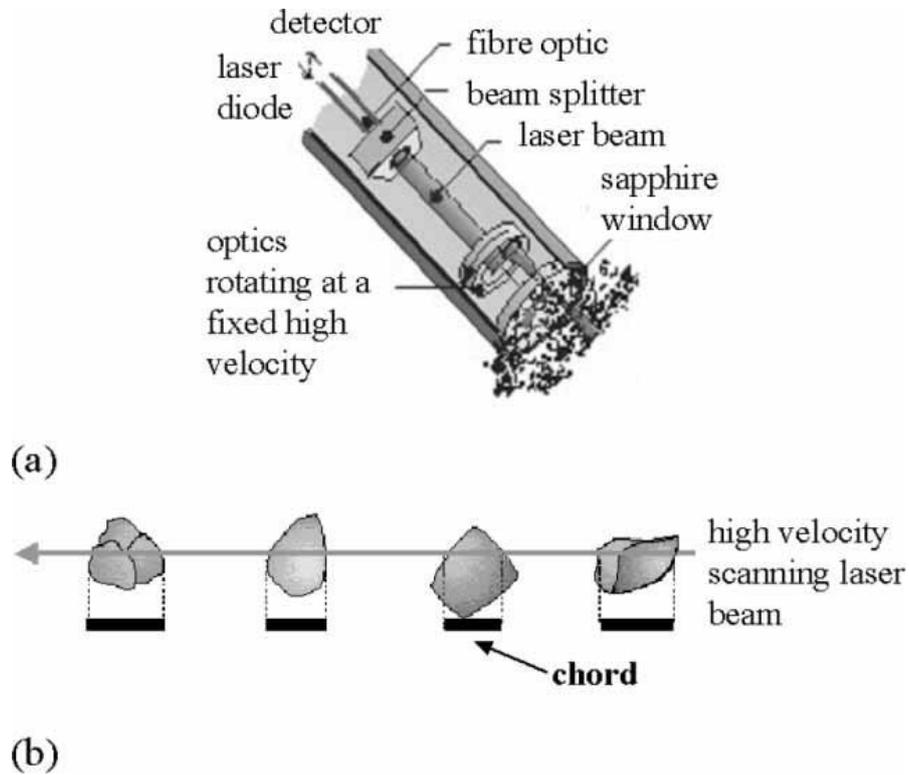


Figure 33 : (a) Schéma d'un FBRM ; (b) Représentation de la corde [174]

e) PVM (Particle Vision Measurement = Mesure de la Vision des Particules)

Le PVM (voir Figure 34) [176] est un microscope vidéo in situ à haute résolution basé sur une sonde fournissant des images de particules et de leurs structures telles qu'elles existent par exemple dans un processus de fabrication. [182]

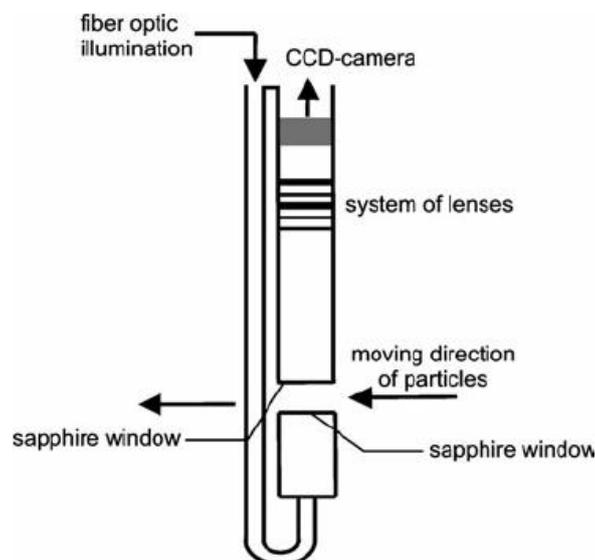


Figure 34 : Schéma d'un capteur PVM [176]

f) LIBS (Laser Induced Breakdown Spectroscopy = Spectroscopie par claquage laser)

La spectroscopie par claquage laser (LIBS) est une méthode de spectroscopie d'émission atomique (AES) qui utilise un plasma généré par laser comme source de vaporisation, d'atomisation et d'excitation à chaud (Voir Figure 35) [177]. Étant donné que le plasma est formé par un rayonnement optique focalisé, la méthode présente de nombreux avantages par rapport aux techniques AES conventionnelles qui utilisent un dispositif physique adjacent (par exemple des électrodes, des bobines) pour former la source de vaporisation/excitation. Le plus important d'entre eux est la capacité d'interroger des échantillons in situ et à distance sans aucune préparation. Dans sa forme de base, une mesure LIBS est effectuée en formant un plasma laser sur ou dans l'échantillon, puis en collectant et en analysant spectralement la lumière du plasma. [178]

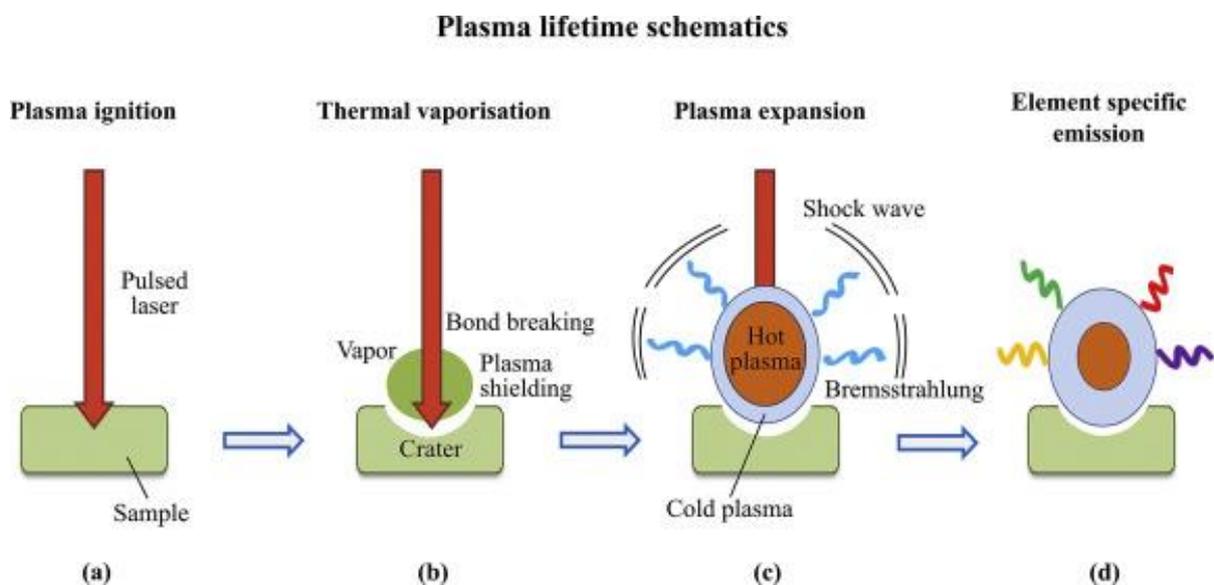


Figure 35 : Schéma de fonctionnement du LIBS [179]

g) Mesure par Ultrason

La mesure par Ultrason est une technique qui utilise les vibrations du son de façon pulsée d'une fréquence de 2-2,25 MHz (voir Figure 36) [180] Cela permet de mesurer l'épaisseur des comprimés, ainsi que sa densité. [180]

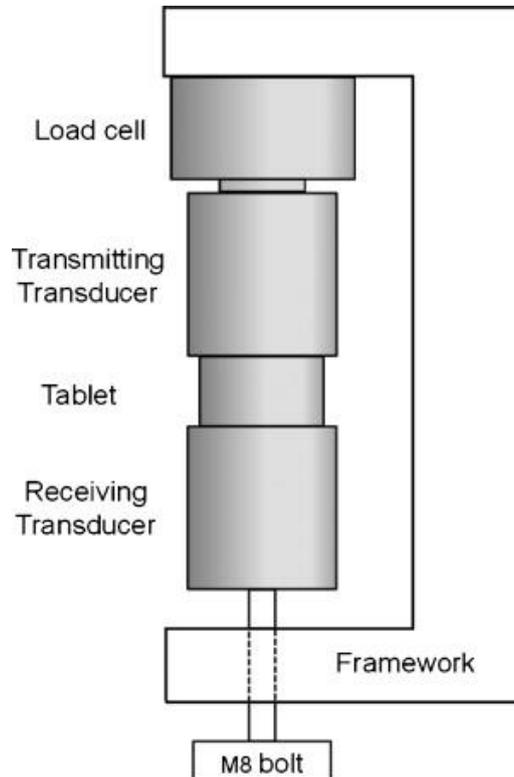


Figure 36 : Configuration du composant utilisé pour mesurer les transmissions Ultrasons avec le transducteur de contact. [180]

h) Autres techniques

Il existe de nombreuses techniques d'analyse [146], on trouve encore :

- LIF = Laser Induced Fluorescence
- HPLC = High Performance Liquid Chromatography
- GC = Gas Chromatography
- LOD = Loss on Drying
- UV/Vis = Ultraviolet-visible

Ensuite il existe des logiciels permettant le traitement efficace de données d'analyse :

- SIMCA = Soft Independent Modelling of Class Analogies
- MATLAB = Matrix Laboratory
- SIPAT = Siemens software platform for Integrating Process Analytical Technology

H. Mises en œuvre et applications en industrie pharmaceutique

Les CQA typiques que l'on retrouve dans la fabrication de médicament peuvent être listés (voir **Annexe 11**). [141]

Une fois les CQA sélectionnés et évalués, un ou plusieurs PAT par CQA peuvent être mis en place (voir **Annexe 12**) [21]

Pour l'instant ce sont surtout les techniques NIR et Raman qui restent les plus développées et utilisées en industrie pharmaceutique ; le NIR étant simple et rapide à mettre en place. Néanmoins, d'autres instruments peuvent être installés, l'utilisation de l'acoustique et des ultrasons, ou encore de caméras sont possibles.

Les quatre aspirations potentielles des PAT :

- Evaluation des procédés de fabrication
- Réduction des risques
- Augmenter l'efficacité
- Libération des produits

Il convient de diviser le développement de nouveaux produits et intermédiaires (à la fois pharmaceutiques et biopharmaceutiques) en trois phases :

➔ **Découverte, Développement et Production commerciale.**

Il existe des thèmes communs et des liens entre les trois phases mais également des différences importantes, notamment sur les technologies de fabrication utilisées, l'échelle des opérations, la facilité avec laquelle des changements peuvent être apportés, la durée des projets individuels et le niveau des engagements réglementaires.

Tous ces facteurs ont un effet sur la manière dont le PAT est développé, piloté et déployé. Les différences entre la mise en place du PAT dans le développement et la production commerciale sont résumées dans le Tableau 12 [155]

Attribut	Recherche & Développement	Production commerciale
Idée générale	Compréhension	Contrôle, analyses de tendance
Technologie souhaitée	Analyseurs multicomposants	Analyseurs cibles
Complexité des données	Multivariable	Univarié ou multivarié
Exigences d'assistance	Haut niveau d'expertise – Support continu	Robuste et automatisé – Soutien minimal
Système qualité	Mode de développement	GMP
Expertise	Conception et développement de méthodes	Opération et maintenance

Tableau 12 : Comparaison des PAT en R&D et en production

Le diagramme de la Figure 37 montre comment ces aspirations s'intègrent dans les trois phases du développement de produit. De toute évidence, il existe un chevauchement important entre les phases.

Généralement, l'application de PAT pendant la phase de découverte de médicaments est quelque-peu limitée, simplement parce que le taux de déperdition des composés est très élevé. Même pour les composés qui sont sélectionnés pour le développement, une grande partie des données générées lors de la découverte ne sont pas directement applicables au développement, car le processus de fabrication et la voie de synthèse du P.A. changeront inévitablement, tout comme les formulations à utiliser dans les études non cliniques et cliniques.

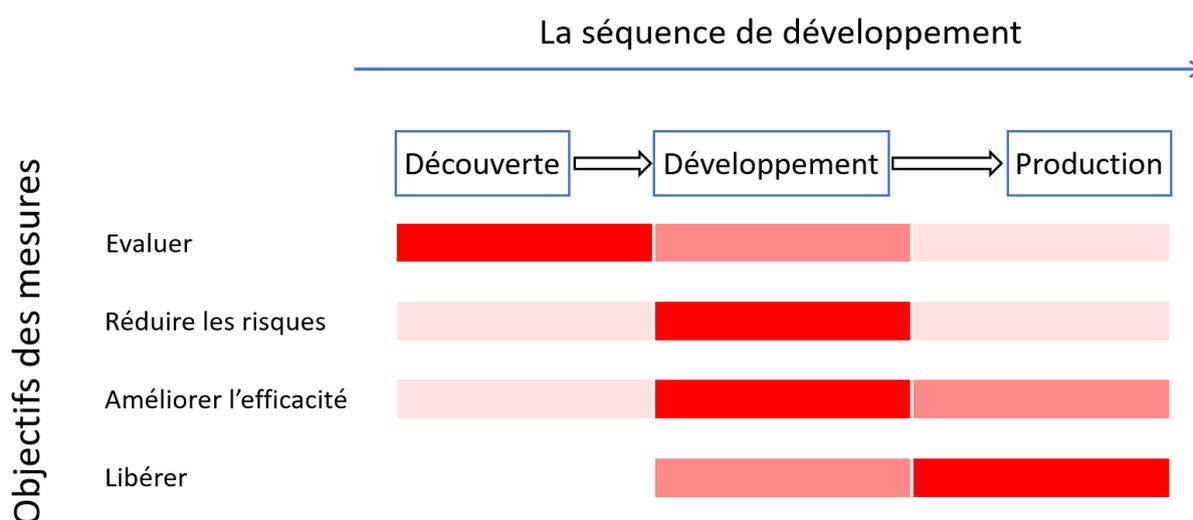


Figure 37 : La relation entre les objectifs stratégiques du PAT et la phase de développement (plus la couleur est foncée, plus l'objectif est important [155])

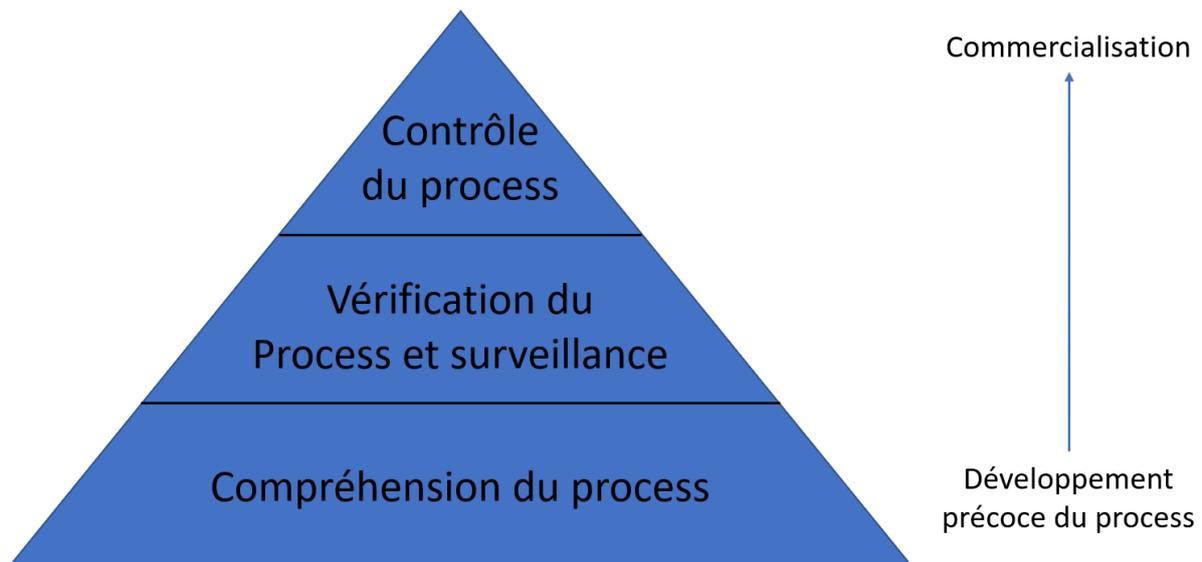


Figure 38 : Application PAT dans différentes phases du développement process [134]

De la compréhension du process jusqu'au contrôle effectif de celui-ci, les PAT peuvent être très importants tout au long du processus de développement (voir Figure 38)

I. Bilan de l'utilisation actuelle

1. Avantages

Les transferts de technologie devraient être moins difficiles comparativement aux procédés basés sur les lots ; même si les défis, liés à une plus grande complexité et à l'amélioration des compétences du personnel de production, sont accrus. En effet, le procédé peut souvent être exécuté à la même échelle ou à une échelle similaire que la R&D, les processus étant simplement exécutés pendant de plus longues périodes.

Si un Scale-up (mise à l'échelle) est nécessaire, il est plus facile à réaliser en utilisant un traitement continu que le traitement par lots classique. [156,157]

Il est impératif qu'une expertise adéquate de ces nouvelles technologies soit intégrée dans l'organisation de la fabrication et de la qualité.

2. Limites

Les principales vulnérabilités de tout processus continu sont évidemment les étapes de démarrage et d'arrêt, dans ces cas-là la phase de maîtrise (« state of control ») peut ne pas avoir été établie sur ces étapes, ou peut ne plus être du tout en phase de maîtrise.

Ainsi, le point de départ du lot ne sera pas le même que le point de démarrage du processus, mais plutôt le point où le processus est sous contrôle. Ce contrôle est déterminé par des critères prédéfinis, tels que les caractéristiques critiques des matériaux « *Critical Material Attributes* » (CMA), les paramètres critiques des procédés « *Critical Process Parameters* » (CPP), et/ou les attributs qualité critiques « *Critical Quality Attributes* » (CQA) se situant tous dans des limites prédéfinies. La même approche peut être adoptée pour l'étape d'arrêt, et la fin du processus doit être définie de manière appropriée. Ces paramètres clés seront normalement évalués au cours du développement et confirmés lors du processus de vérification.

“Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s’adaptent le mieux aux changements.”

Charles Darwin

V. Situation actuelle & Avenir

A. Mises en œuvre & applications du CM+PAT

La technologie est disponible pour tout industriel souhaitant l'utiliser, l'essayer. Il y a encore quelques années ce n'était pas le cas. Construire cette capacité et comprendre cette technologie n'est pas aussi simple et répandu. [158]

Néanmoins, l'application des PAT en industrie pharmaceutiques est très importante pour la fabrication en continu puisqu'elle a permis d'apporter plusieurs éléments dans son développement qui ne pouvaient pas être formellement prévus.

Dans l'établissement d'un espace de conception industriel, pour la fabrication par lots il y a deux approches :

- « L'approche traditionnelle », via des contrôles plus stricts des entrées.
- « L'approche robuste », s'accommodant de la variance des paramètres d'entrées.

Alors que pour la fabrication en continu, l'analyse orthogonale de l'espace de conception est notablement plus compliquée ; et souvent on tente de contrôler de multiples variables de réponses, ce qui demande des analyses statistiques plus sophistiquées telles que MANOVA. [159]

Les considérations à voir pour l'Espace de Conception :

- Conception des procédés : Au regard de la science et de l'approche basée sur les risques pour le contrôle des processus et de la qualité des produits, les attentes sont les mêmes pour le CM que pour le lot.
- Processus Dynamiques vs Processus Statiques : le CM est dynamique, ce qui signifie que les CPP (paramètres critiques des procédés) sont maintenus proches des valeurs cibles, plutôt qu'à un état stable.
- Stratégie de contrôle : comme pour les processus par lots, une stratégie de contrôle efficace commence par comprendre l'impact de la variabilité sur votre matériau d'entrée, les conditions de processus (par ex : les propriétés de débit massique) et la conception de l'équipement.
- Considérer l'ensemble des processus : pour le CM, il est essentiel de prendre en compte la stratégie de contrôle de l'ensemble des opérations unitaires mises bout à bout, en complément de ceux fait sur chaque opération unitaire spécifique.

- Démontrer la traçabilité des matériaux : tout cela conduit à démontrer que la stratégie de contrôle peut prouver que nous savons où se trouve le matériau dans le processus à tout moment.

Pour cela il faut utiliser les outils pour réduire les risques dès le départ, et non pas s'adapter aux risques.

Pour l'établissement du RTD (Residence Time Distribution) :

- L'ensemble des opérations unitaires et des processus : Établir le RTD du matériau pour chaque opération unitaire et l'ensemble des processus.
- Comprendre le débit massique : le RTD est une distribution probabiliste qui décrit la durée pendant laquelle une masse ou un élément fluide reste dans un processus.
- Gestion des risques : nécessite généralement des outils de gestion des risques structurés pour identifier les priorités tout en minimisant les risques liés aux processus.
- Approche à Caractérisation Multiples : peut être établie en suivant les paramètres connus au fur et à mesure de leur évolution dans le processus, les contrôles en ligne, ou dans le modèle du process.

Les PAT seront alors utilisés pour tracer ces matériaux. De plus, le flux de masse est difficile à appréhender.

Les éléments apportés par l'expérience sont également très importants. Concernant les caractéristiques des matériaux :

- Propriétés d'écoulements : Les matériaux doivent être relativement libres et fluides
- Accumulation d'électricité statique : Les matériaux doivent être résistants à l'accumulation de charges électrostatiques.
- Propriétés physiques : Ils doivent avoir une faible adhésivité, faible hygroscopie, etc.
- Résistance mécanique : Ils doivent être suffisamment résistants pour ne pas subir l'usure par frottement et faire de la poussière.
- Agglomération : Ils doivent avoir une tendance réduite à former des agglomérats.
- Mélange et ségrégation : Ils doivent avoir une ségrégation minimale.
- Matériaux non-énergétique : Ils doivent être transportables dans un système de transfert sous vide ou dans un système similaire.

- Signature Chromatographique : Bandes d'absorptions NIR ou Raman distinctes pour les PAT.

La signature chromatographique est un élément clé, il faut pouvoir quantifier les matériaux dans leurs états d'origine ainsi que dans leurs développements dans le processus de fabrication.

Concernant les équipements utilisés, plusieurs choses sont remontées des différentes expériences en industrie :

- Ensemble des processus : Il faut considérer l'ensemble des processus et l'interface entre les unités d'opérations.
- Stratégie de contrôle : Il faut établir un plan pour les retours et le potentiel RTR (Real-Time Release = Libération en Temps Réelle).
- PAT et RTR : Déterminer le contrôle en boucle fermée est possible, et si le RTR est souhaité.
- OOT/OOS : Savoir comment le matériel non-conforme est traité.
- Gestion des données : Savoir comment le matériel non-conforme est traité.
- Stabilité des équipements : Rapport périodique des mesures.
- Nettoyage : S'efforcer de concevoir des équipements CIP/SIP (Clean in place/ Sterilize in place).

L'une des promesses du CM est d'avoir le potentiel pour la libération en temps réel. Seulement, il faut être confiant envers les données récupérées et traitées. Pour la stabilité des équipements, c'est là où les AI (Intelligence Artificielle) commencent à progresser.

B. Perspectives dans l'industrie

Il faut penser au CM à partir de la Phase II du développement pharmaceutique. C'est à partir de là que l'on peut voir la faisabilité du CM pour le produit, et le processus de décision pour aller en Phase III.

Le procédé de fabrication continue à ce moment-là sera le même que celui de la phase commerciale, ce qui permet un gain de temps et d'argent dans cette partie du développement. (Voir figure 39)

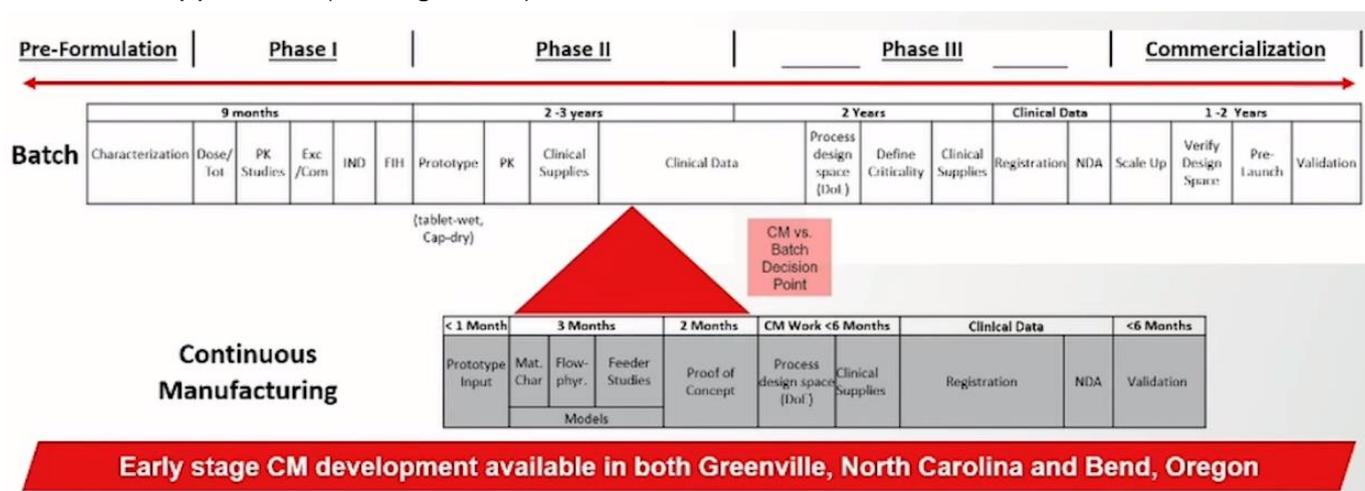


Figure 39 : Phase I, II, III, Commercialisation Thermofisher® [160]

Le développement de l'échelle de production est déterminé dans plusieurs étapes :

- La preuve du concept (PoC = Proof of Concept) : Temps d'exécution court destiné à démontrer la faisabilité et à atteindre les valeurs cible des spécifications.
- Conception de l'expérience (DoE = Design of Experiment) : Temps d'exécution plus long pour optimiser et identifier les espaces opérationnels.
- Production Clinique
- Test de stabilité
- Enregistrement réglementaire
- Processus de Validation du Modèle (PMV = Process Model Validation)

Le PMV permet de contrôler la ligne de production lors de la production commerciale et ainsi assurer que la qualité est toujours présente même lorsque la fabrication en continu dure plus longtemps.

Le CM offre une plus grande assurance de la qualité et un coût total de propriété inférieur tout au long du cycle de vie du programme

Les programmes qui bénéficient le plus d'avantages d'une conversion de fabrication par lot vers une fabrication continue ont une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Volumes annuels élevés (> 50 M cpr/an)
- Formes galéniques : Comprimé, capsules, comprimés enrobés

- Technologie de procédé : granulation par voie humide ou sèche, compression directe
- Forte variabilité des prévisions, due au lancement du produit ou à la concurrence des génériques
- La gestion du cycle de vie
- Risque lié à la chaîne d'approvisionnement dans le cadre de la stratégie de fabrication actuelle

Cela peut être fait sur tous les volumes, mais produire d'importants volumes permet de vraiment réduire le coût par rapport à la production par lot. (Voir Tableaux 13 et 14)

Traditional Development Scale Up Scenario					Continuous Manufacturing Scaleup Scenario				
	Mass	n	Total Material	Total Material Cost		Mass	n	Total Material	Total Material Cost
R&D	1.5	30	45	\$ 90,000	R&D	1.5	30	45	\$ 90,000
Pilot	15	15	270	\$ 540,000	CM Pilot	15	24	405	\$ 810,000
Scale up 1	150	6	1170	\$ 2,340,000	Tech Batch	60	3	585	\$ 1,170,000
Scale up 2	600	6	4770	\$ 9,540,000					
Total	766.5	47	6,255	\$12,510,000	Total	76.5	57	1,035	\$2,070,000

Tableaux 13 et 14 : Coût développement d'échelle Thermofisher® [160]

Pour les génériques, on peut passer directement des études de bioéquivalences (Fabrication clinique) à la fabrication commerciale. C'est un gros avantage pour les sous-traitants et façonniers de l'industrie pharmaceutique.

La capacité du CM à pouvoir très vite agir sur un changement ou une nouvelle fabrication de produit est un avantage.

On appelle cette nouvelle perspective de production : **La production 4.0**. Avec un développement et une fabrication avec des données en temps réel, c'est une façon de travailler très proche du produit et des process. Il est possible de gérer à distance via les « Cloud Data », surveiller et ajuster manuellement/automatiquement à distance. C'est un process dynamique, les informations sont disponibles à distance par les clients et les producteurs.

Un des gros points également est la libération en temps réel. Le contrôle et les économies sur le développement, la production, les contrôles qualité et le stockage.

L'intégration des fournisseurs doivent intégrer ce système qualité en fournissant les données nécessaires à la bonne production en CM.

1. Marché Pharmaceutique - Hypertendances

Les tendances actuelles et dans le futur proche sont :

- Médicaments génériques et sans prescription
- Population vieillissante
- Croissance des classes moyennes dans les marchés émergents
- Augmentation de la sécurité du patient
- Réduction des coûts dans les systèmes de santé publiques et privés
- Réglementation accrue
- Passage vers des médicaments moins chers
- Les brevets des Blockbusters s'abrogent

Tendances futures de la production :

- Des volumes plus importants à moindre coût
- De plus petits volumes de médicaments spécialisés

2. Réglementaire & Qualité

L'ICH Q13 sera, si tout va bien, terminé fin 2022. Si l'on ajoute avec cela, l'annexe 15 des BPF et des guidance FDA (relative à la Vérification continue des procédés CPV), alors nous pouvons nous attendre à avoir un champ de la production pharmaceutique fortement suivi par les acteurs du domaine et avec encore beaucoup de discussions à engager quant à la mise en place des nouvelles lignes de production.

De plus, les données générées par le CM sont très puissantes pour les agences régulatrices et les inspecteurs.

Avec ce genre de technologie, le développement en Phase II est très rapide avec les instances réglementaires, puisque les données qu'il faut pour appliquer la technologie fournissent une base très solide pour assurer la qualité et montrer le contrôle et la compréhension de la ligne de fabrication.

a) Libération Paramétrique

Le test de libération paramétrique est une alternative potentielle au test du produit final, qui a été proposé pour la première fois il y a plus de 30 ans comme alternative au test de stérilité [161] pour les produits injectables stérilisés en autoclave. [162,163] Dans ce cas, un processus de stérilisation validé permet à une entreprise d'utiliser données de contrôle de processus critiques pour démontrer que le produit est stérile au lieu d'un test de stérilité. Cette approche présente plusieurs avantages, tels que l'élimination du délai d'attente pour les résultats de stérilité (ou pour des ensembles de résultats répétés dans le cas d'un résultat OOS), l'augmentation de la durée de conservation disponible avant l'expiration du produit et la réduction des coûts associés au stockage du produit. [164]

Le respect des exigences du processus de libération paramétrique peut fournir une plus grande assurance qu'un lot répond à l'exigence de stérilité que ce qui peut être obtenu avec un test de stérilité d'unités finies prélevés du lot. De toute évidence, il existe ici une forte analogie avec le PAT, qui peut être utilisé pour contrôler la qualité du produit pendant le processus et apporte avec lui tous les avantages qui découlent de la libération paramétrique pour les produits terminés stérilisés.

b) Libération en temps réel

RTRT ou « Real-Time Release » (en français : « Libération en temps réel ») est définie dans ICH Q8 comme [144] "La capacité d'évaluer et de garantir la qualité du produit en cours de fabrication et/ou du produit final sur la base des données de processus, qui incluent généralement une combinaison valide d'attributs et de processus mesurés". Les outils d'analyse des procédés sont toujours des outils clés pour la mise en œuvre de la RTRT. Par exemple, la spectroscopie NIR peut être utilisée pour confirmer l'identité des matières premières, mesurer le contenu du P.A. dans les mélanges et les comprimés individuels [165] ; la dureté des comprimés peut être déterminée en ligne et les données renvoyées au système de contrôle de la presse à comprimés. La spectroscopie NIR peut également être utilisée pour mesurer la teneur en eau des mélanges.

3. Technologique

Bien que l'évolution vers l'utilisation de techniques de fabrication en continu ait été lente, de plus en plus d'installations choisissent des procédés de fabrication en continu lors de l'introduction d'un nouveau produit.

En outre, les instances réglementaires continuent d'apaiser les craintes de l'industrie concernant les retards d'approbation des médicaments produits à l'aide de techniques de fabrication en continue.

Les avantages de la fabrication continue sont trop difficiles à ignorer. De plus en plus, l'avenir de l'industrie pharmaceutique passe par cette méthode de fabrication, au moins pour les nouveaux produits et les nouvelles installations.

Depuis 2008, l'ONDQA (OND+OPQ) et la FDA financent plusieurs projets de recherche dont un sur des micro-réacteurs. [166]

L'Université de Washington, Seattle, et Corning travaillent sur ce projet. L'objectif est d'améliorer notre compréhension de la fabrication continue et des microréacteurs :

- Développer la synthèse de substance médicamenteuse à l'aide de microréacteurs selon le paradigme QbD
- Implémentation efficace de l'échantillonnage et de l'analyse en ligne
- Tirer parti des données des outils analytiques pour concevoir une stratégie de contrôle intégrée

Concernant les PAT, l'amélioration continue de nombreux procédés est encore en cours. Chaque année, de nombreuses études relatives à de nouvelles techniques d'analyses en temps réel paraissent, le terrain étant fertile à un investissement conséquent de la part des entreprises.

Également, c'est une innovation des AI pour le management des données (organisation, traitement et analyse automatique, archivages, affichages). L'utilisation d'algorithmes, qui savent notamment « s'entraîner tout seuls », est une perspective immense, cependant il faudra voir avec les instances réglementaires à quel point une IA peut-elle prendre des décisions seule.

4. Utilisations possibles / Perspectives

En ce début 2022, il est tout à fait possible de fabriquer son médicament en continu, cela grâce à de nombreux acteurs et société d'ingénierie qui se sont investi dans le développement de machines et d'outils de production efficace et disponible.

GEA® permet une solution clé-en-main avec son ConsiGma4.0® [167]. Les unités d'opérations sont déjà bien développées, et l'installation et l'utilisation de leur ligne de production dès les lots cliniques permettent un gain de développement par la suite puisqu'aucune étape d'upscaling n'est à faire.

Au sujet des recherches actuelles, quelques laboratoires et universitaires sont à souligner au vu de leur implication dans les études de recherche concernant le CM (voir **Annexes 3 et 4**) :

- *European Consortium on Continuous Pharmaceutical Manufacturing (ECCPM), 8010 Graz, Austria*
- *Laboratory of Pharmaceutical Process Analytical Technology, Ghent University, 9000 Ghent, Belgium*

L'arrivée du CM va également modifier les rapports de force sur le plan médico-économique. Par exemple, les moindres coûts pour la fabrication d'antibiotiques et d'insuline en continu permettra une diminution des coûts à l'achat, permettant à une grande partie de la population de profiter de traitement médical. [169]

La Covid-19 a souligné le potentiel du CM qui peut avoir un impact substantiel sur l'industrie et la sécurité nationale en ce qui concerne la capacité de faire face à une pandémie mondiale.

La promesse de faire plus avec une industrie intensive, moins d'investissements à engager pour avoir un produit sur le marché, et ce avec un niveau de confiance plus élevé.

Concernant les potentielles pénuries d'équipements de fabrication, le CM pourrait être une solution. [168]

5. Investissements des Laboratoires

- En 2007, Novartis a annoncé qu'il investirait 65 millions de dollars au cours des 10 prochaines années pour financer les activités de recherche au MIT et créer le

Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing. La collaboration est suffisante pour soutenir les efforts de recherche de sept à dix membres du corps professoral et des dizaines d'étudiants diplômés, de boursiers postdoctoraux et de scientifiques du personnel du Massachusetts Institute of Technology (MIT)

- Des recherches sur la fabrication pharmaceutique continue sont également en cours en Europe, dans le cadre d'IMPULSE, un projet mené par l'industrie, avec la participation active de trois secteurs majeurs de la chaîne d'approvisionnement : la pharmacie (GlaxoSmithKline), la chimie fine et spécialisée (Degussa) et les produits de consommation (Proctor & Gamble). « À la toute fin, nous cherchons à créer un nouveau paradigme. Nous espérons que ce sera un gold standard dans le futur », déclare Bisson. « Cela peut prendre 10 ou 100 ans » [170]

(1) *Produits déjà existants :*

Déjà beaucoup de médicament fabriqué en CM ont reçu une autorisation de mise sur le marché (=AMM) (voir Tableau 15) [171].

Médicament	Compagnie Pharmaceutique	Indication	FDA	EMA	PMDA (Japan)
Daurismo	Pfizer	Leucémie Myéloïde Aiguë	X		
Orkambi	Vertex Pharmaceuticals	Fibrose Kystique	X	X	
Prezista	Johnson & Johnson	VIH	X		X
Symdeko/Symkevi	Vertex Pharmaceuticals	Fibrose Kystique	X	X	
Trikafta	Vertex Pharmaceuticals	Fibrose Kystique	X		
Verzenio	Eli Lilly	Cancer du Sein Métastatique	X		X

Tableau 15 : Médicaments sur le marché approuvés pour le CM en 2020 [171]

Après la confirmation de la synthèse de P.A, puis le développement dans la fabrication en continu de formes solides : l'innovation repousse ses limites avec la possibilité de fabrication de médicaments biologiques en continu. [170] Les experts ICH sont déjà en train d'implémenter cette technique dans les lignes directrices.

(2) Technologies embarquées :

Militaires :

Les technologies du CM et du PAT intéressent différentes branches de l'armée quant à une utilisation sur le terrain. En effet, le déploiement d'une chambre pré-validée est tout à fait possible, cela pour avoir une unité de production proche des soldats et du front. Dans le cas les moins extrêmes, la possibilité d'acheminer et de fournir des médicaments rapidement met le CM en bonne position pour être la technique de production de médicament de l'armée. [172]

Zones d'urgences :

Le déploiement en zones d'urgences (climatique, guerre) de chambres de production CM est l'une des possibilités de cette technologie. GEA® a en effet testé et fait approuver des chambres pré-validées dans lesquelles les lignes de production sont déjà en place. Un déploiement lors d'une catastrophe permettrait d'avoir un accès rapide et sûr à des médicaments dans les zones touchées.

Liaison sans fil :

Les instruments PAT doivent être connectés pour pouvoir partager leurs données, ce qui peut parfois entraîner l'inaccessibilité d'une technologie. Le déploiement de nouveaux réseaux sans fil tels que le WIFI 6 et la 5G permettent d'avoir la capacité de connexion suffisante pour tous types d'instruments sans fil.

b) Miniaturisation & Pénurie

Le manque d'agilité, de flexibilité et de robustesse dans le secteur de la fabrication pharmaceutique constitue une menace potentielle pour la santé publique, car des

défaillances dans les sites de production qui entraînent une mauvaise qualité des produits peuvent entraîner des pénuries de médicaments. Les pénuries de médicaments sont un problème majeur de santé, affectant des patients à travers le monde entier. (Voir Figure 40) Constatant que les pénuries commencent généralement par une interruption de l'approvisionnement liée à la qualité des produits, la FDA se concentre sur l'encouragement et le maintien des progrès dans la fabrication pharmaceutique. [172]

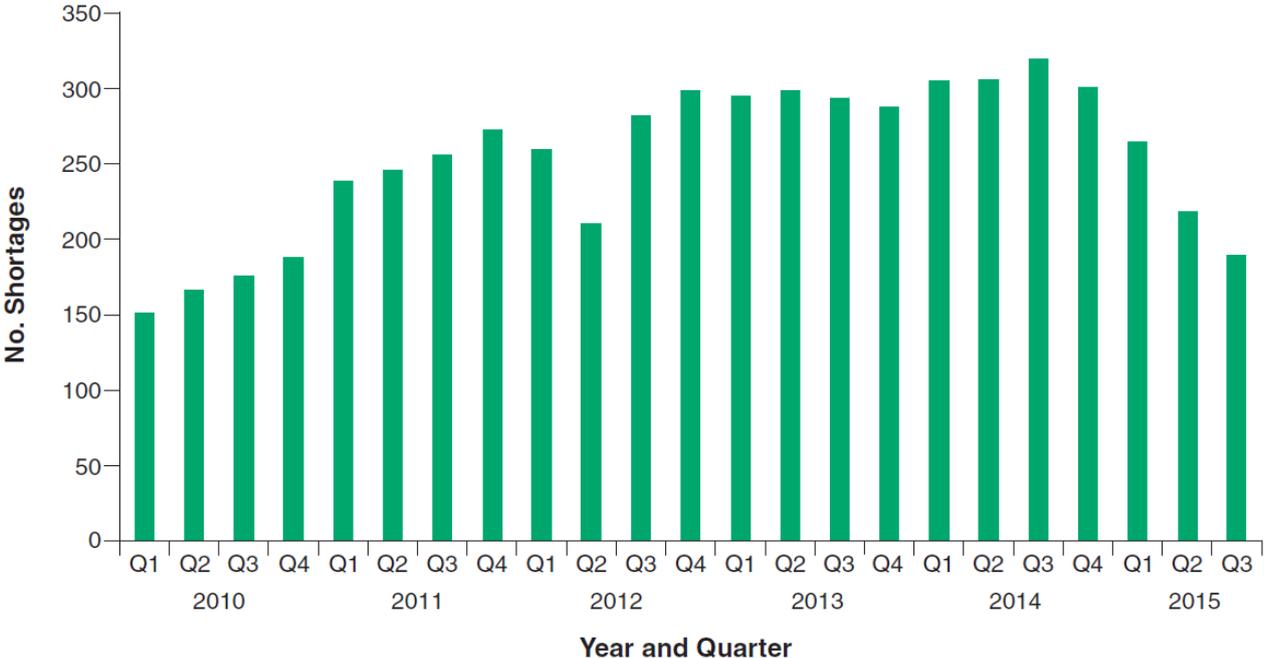


Figure 40 : Tendances des pénuries de médicaments aux USA, de Janvier 2010 à Septembre 2015 [172]

Lors de pénuries, l'accès à des médicaments produits rapidement est un atout. (Voir Tableau 16). Les changements de programme de production peuvent être aménagés plus simplement et plus rapidement.

Variable	Batch Process	Pharmacy on Demand
Residence times	Hours to days	A few minutes
Inventory volumes	1000 L	A few liters
End-to-end manufacturing times	>300 hr per batch	10–15 hr

Tableau 16 : Variables opérationnelles comparatives avec le processus de fabrication par lots traditionnel et le système de pharmacie à la demande [172]

c) Retour sur investissement

Un point de départ essentiel consiste pour les entreprises à considérer le contexte complet du PAT. Ce n'est qu'ainsi que les entreprises pourront juger de sa véritable valeur. Cela nécessite de prendre en compte l'environnement plus large dans lequel le PAT sera mis en œuvre (voir Figure 41), non seulement en examinant le contrôle de la qualité et des processus, mais en allant bien au-delà pour prendre en compte les relations réglementaires, les besoins des organisations de soins de santé et, en fin de compte, les liens avec les patients. Une partie importante de la vision de la FDA pour les PAT, par exemple, est que l'adoption de cette technologie par l'industrie pharmaceutique aidera à combler le fossé entre le développement de produits pharmaceutiques et le patient. À l'avenir, on espère que le PAT fera partie d'une boucle de rétroaction qui peut permettre aux entreprises de tenir compte de la performance d'un médicament spécifique dans des contextes de patients spécifiques et d'ajuster les formulations et la fabrication en conséquence. [173]

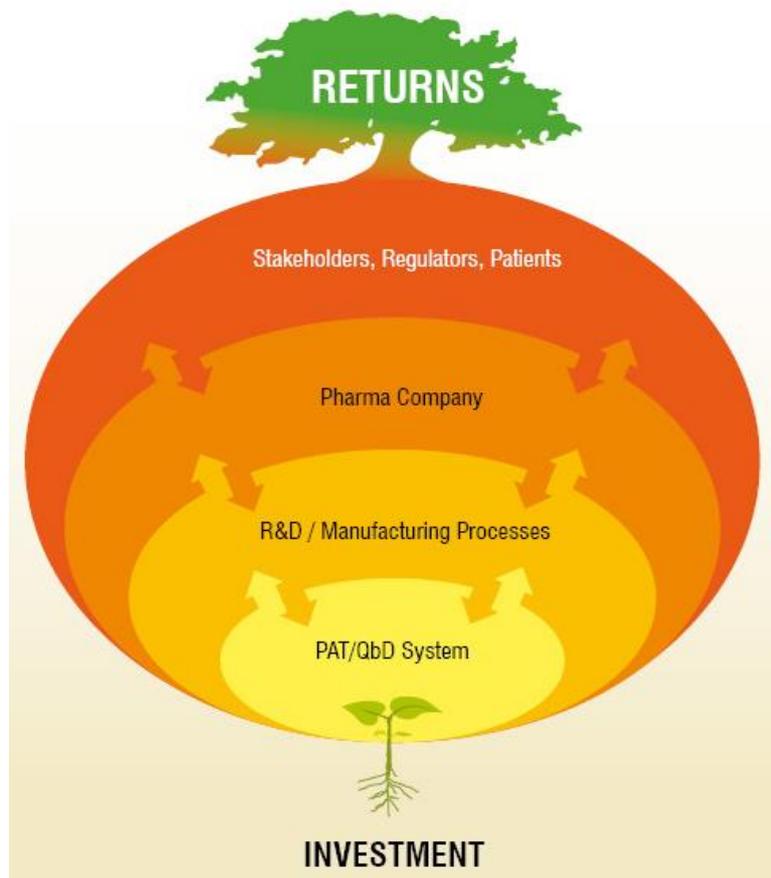


Figure 41 : L'environnement plus large dans lequel le PAT est mis en œuvre [173]

« Rien n'est mieux que de lire et d'avoir de plus en plus de connaissances. »

Stephen Hawking

VI. Conclusion

L'industrie pharmaceutique est généralement considérée comme ayant adoptée relativement tardivement le PAT pour fournir un ajustement en temps réel des paramètres des procédés. Cela peut être attribué, en partie, à une culture industrielle et à un environnement réglementaire qui mettent l'accent sur les opérations unitaires menées en série pour la production de lots discrets de P.A. et de produits finis. La vision réglementaire, certainement au niveau de l'administration et la direction, a considérablement changé au début des années 2000 lorsque la FDA a lancé une approche basée sur les risques pour le processus d'approbation des médicaments, officiellement connue sous le nom de " Pharmaceutical cGMP for the 21st Century - A Risk Based Approach.". Alors que la FDA déployait une série de directives, l'ICH emboîtait le pas avec une série de lignes directrices (Q7-Q14) visant à définir les attentes des autorités de santé pour la conception des produits pharmaceutiques et les stratégies de contrôle des procédés de fabrication associés.

La FDA considère le PAT comme un élément clé de la modernisation de la fabrication pharmaceutique.

Maintenant que les processus continus commencent à faire des percées sur le marché pharmaceutique, il semble probable que beaucoup plus de P.A. seront produits de cette façon à l'avenir. De plus en plus d'entreprises pharmaceutiques se tournent vers la fabrication en continue pour les médicaments en développement. Comme de plus en plus de composés atteignent la phase de lancement commercial, les entreprises publieront leurs résultats positifs concernant le flux continu, ce qui, peut-être, inspirera d'autres entreprises à suivre leurs pas. [1]

Les organismes de réglementation sont de plus en plus favorables à la chimie des flux, et les discussions entre les chefs de file de l'industrie et les organismes de réglementation se poursuivent, fournissant des renseignements précieux sur les paramètres clés, par exemple ce qui constitue un « lot », et les données d'essai et de validation qui sont requises.

Les développements des processus de fabrication en continu ne sonnent certainement pas le glas pour la chimie et la pharmacie par lots, qui continuera à jouer un rôle

important dans la fabrication des P.A. Au lieu de cela, la fabrication par lots et celle en continue coexisteront, car il y aura toujours des processus mieux adaptés à l'un des deux modes de production.

Mais alors que nous continuons à développer de nouveaux médicaments, en particulier pour des maladies orphelines et de niches, des indications ciblées où seules de petites quantités de P.A. seront nécessaires, et des chimies complexes où la fabrication en continu rend le processus plus simple, plus rapide ou plus sûr, l'industrie pharmaceutique en flux continu gagnera en importance. La production en continu est un outil important dans notre panel d'outils de production synthétique toujours croissante, et est certaine de faire partie de l'arsenal plus important pour le développement et la production de P.A. et de médicaments dans les années à venir.

Avoir le contrôle maximal sur les produits pharmaceutiques fabriqués est un objectif clair, mais le contrôle à 100% n'existe pas. Avec les progrès technologiques et les avancées réglementaires les industriels pharmaceutiques peuvent mettre d'avantages de moyen de contrôle tout au long de la fabrication. En utilisant la fabrication en continu associée aux analyses en temps réels des PATs, l'assurance de qualité s'en retrouve améliorée et optimisée.

Le concept de Quality by Design apporte beaucoup de repères concernant les paramètres influençant la qualité finale des produits fabriqués. Une utilisation conjointe avec les PAT, dans un système de fabrication continue, est en réel essor dans le domaine pharmaceutique. Son emploi n'est pas obligatoire, mais cette option permet d'entreprendre une vraie innovation et un développement d'entreprises compétitives sur le marché.

Il y a encore peu de temps, les données devaient passer par les agences pour ensuite revenir pour être utilisées et confirmées, maintenant on peut directement développer un Espace de Conception et on ne passe pas des années à attendre pour pouvoir faire les 1^{ers} lots cliniques.

Pour la 1^{ère} fois dans notre histoire industrielle, nous avons les instances réglementaires en condition, nous avons les technologies à disposition pour exécuter et avoir les infos dont nous avons besoin pour prouver que les matériels sortant d'un process sont acceptables. Avant c'était très théorique, ce pourquoi le développement et l'adaptation des PAT a été aussi lent. Mais maintenant que cette méthode peut s'appliquer, et que les économies faites par rapport à la fabrication traditionnelle par lot se manifestent, les choses vont très vite accélérer en ce sens.

Avoir la FDA leader sur ce sujet, mais aussi voir l'ICH travailler sur une harmonisation du Continuous Manufacturing, c'est très bien et cela aide les industriels à s'impliquer davantage dans le développement de lignes de production CM. Cette méthode de production trouve enfin une place dans la fabrication de produits pharmaceutiques, car depuis longtemps la plupart des productions de P.A. et d'autres produits chimiques se font en continu.

VII. Annexes

Annexe 1 : Paramètre à maîtriser lors de la granulation humide

Annexe 2 : Illustrations de mélangeurs et granulateurs utilisés

Annexe 3 : Exemples de grandes rencontres internationales traitant du CM : Exemple du « Global Pharma Manufacturing Summit »

Annexe 4 : Exemples d'articles/études, parfois en partenariat direct avec des laboratoires universitaires ou des entreprises pharmaceutiques

Annexe 5 : Processus d'élaboration d'une norme

Annexe 6 : Parcours du médicament - LEEM

Annexe 7 : Evolution du nombre de dépôt de dossier entre 2015 et 2016

Annexe 8 : Démarches et Outils Qualité utilisés en entreprise

Annexe 9 : Diagramme du modèle ICH Q10

Annexe 10 : Concept Paper et Business Paper de l'ICH Q13

Annexe 11 : CMA, CPP et CQA typiques des unités d'opérations pharmaceutique

Annexe 12 : Aperçu de la littérature sur la mise en œuvre des outils PAT dans la fabrication en continue pharmaceutique

Annexe 1

Paramètre à maîtriser lors de la granulation humide

Etapes	Equipements/Produits	Paramètres
Mélange des poudres	Mélangeur Composants: P.A, Excipients	Type, Taille, Taux de remplissage, Vitesse, Durée
Mouillage, Malaxage	Mélangeur	Type, Taille, Taux de remplissage, Durée
	Liquide de mouillage	Solvant, Liant, Concentration, Quantité, Viscosité, Débit
Granulation	Granulateur	Type de grilles, Tension, Vitesse, Pression
Séchage	Séchoir	Type, Vitesse, Durée, Température
Calibrage	Granulateur	Type de grilles, Tension, Vitesse, Pression
Addition d'une Phase Externe	Mélangeur	Type, Taille, Taux de remplissage, Vitesse, Durée

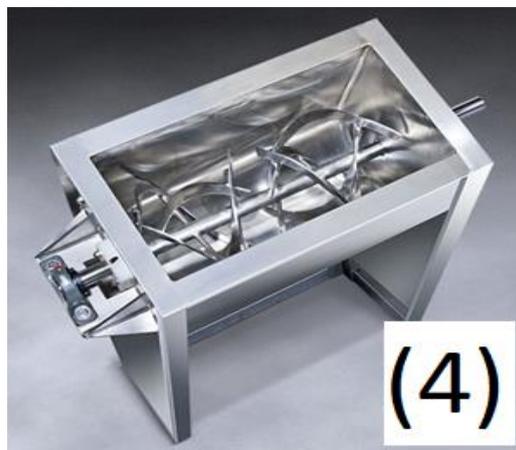
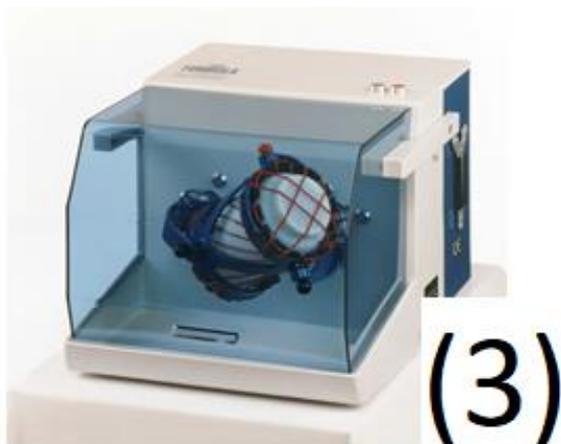
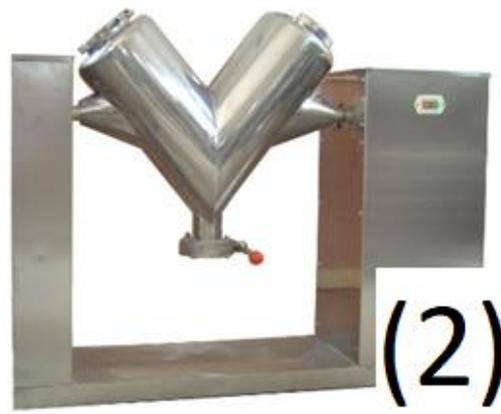
Tableau 17 : Paramètres à maîtriser en Granulation Humide

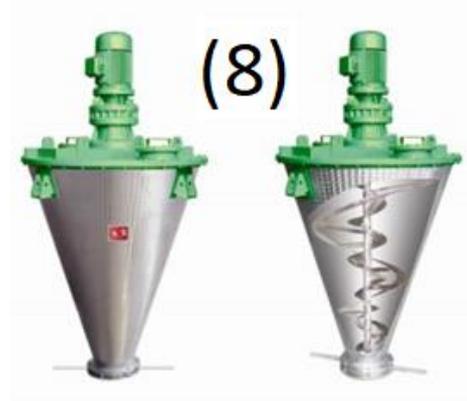
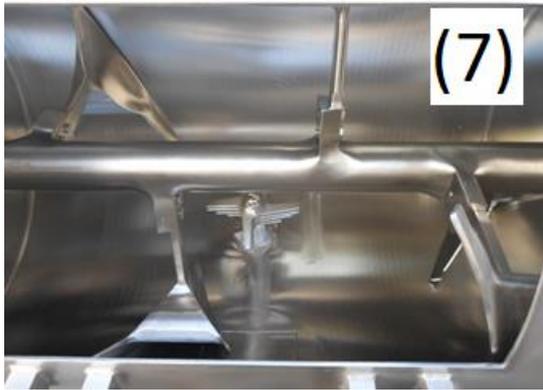
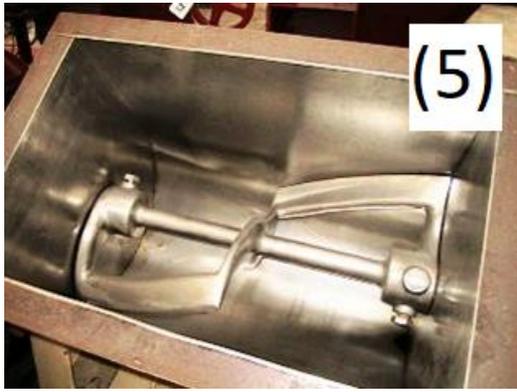
Annexe 2

Illustrations de mélangeurs et granulateurs utilisés

Les mélangeurs :

- Mélangeur double cône (1)
- Mélangeur en V (2)
- Mélangeur turbula (3)
- Mélangeur horizontal à ruban (4)
- Mélangeur à bras en Z (5)
- Mélangeur à turbine (6)
- Mélangeur Lodige® ou à socs (7)
- Mélangeur à vis (8)





Les granulateurs :

- Granulateur oscillant (9)
- Granulateur rotatif (10)
- Granulateur à cylindres (11)



Annexe 3

Exemples de grandes rencontres internationales traitant du CM : Exemple du « Global Pharma Manufacturing Summit »

Date	Pays	Evenements	Participants	Sujets traités	Intervenants	Source
2011.06.20-21	USA - New Jersey	Global Pharma Manufacturing Summit 2011 (6th Annual)	<p>Merck & Co. Pfizer Aegis Analytical Coporation USA Abbott Novartis Pharma AG University of St.Gallen GSK Biologics F. Hoffmann La-Roche Orexo AstraZeneca</p>	<p>Continuous Manufacturing in Pharma - Impact on Development and Production Technologies, Operational Impact, Opportunities, Challenges, Trends & Drivers</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paradigm shift from batch processing to continuous manufacturing - Benefits of continuous processes - Smoothing the interface between product and process development and commercial manufacture, facilitating easy scale-up - Technologies - Meeting regulatory initiatives for QbD and first principles - Impact on development strategy & operations 	Dr Norbert Rasenack (Fellow, Pharmaceutical Development - Novartis Pharma AG)	https://web.archive.org/web/20110225035453/http://www.gpmsummit.com/programme.asp
2012.06.11-12	USA - New Jersey	Global Pharma Manufacturing Summit 2012 (7th Annual)	<p>AstraZeneca Abbot Laboratories Baxter BioScience Merck Pfizer Water Corporation Sparta System Inc. Camfil Farr MedicaRX Biogen Idec. Human Genome Sciences Prolong Pharmaceuticals Arno Therapeutics Alcon Laboratories Life Cycle Engineering COP-DATA USE Corp. Global Vision Inc. Tata Consulting Services Kepner-Tregoe Mar Cor Purification Metrics Inc. CDC Software Int. Compliance Insights Cubist Pharmaceuticals Inc. Teva Janssen Biologics Doe & Ingalls The Medicines Company Sunovion Phamaceuticals</p>	<p>Continuous Manufacturing in Pharma</p> <p>Making Fully Integrated Systems a Reality Technologies, Operational Impacts, Trends & Drivers</p> <ul style="list-style-type: none"> - Addressing the benefits of continuous processes and the importance of investing - What facility designs and upgrades are needed for the successful deployment of continuous manufacturing? - FDA support for continuous processing - Discussing how QA/QC are impacted by continuous manufacturing 	Mark Gibson (Associate Director, Drug Product Manufacture & Delivery - AstraZeneca)	https://web.archive.org/web/20120706131137/http://www.gpmsummit.com/programme.asp

2013.06.27-28	USA - Boston	Global Pharma Manufacturing Summit 2013 (8th Annual)	<p>Novartis Life Science Leader Pfizer Amgen Sanofi ETQ University of St.Gallen Purdue Pharma The Medicines Company Merrimack Pharmaceuticals Shire Pharmaceuticals MedImmune Compliance Partners LLC Lundbeck</p>	<p>Capitalizing on continuous manufacturing</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exploiting new equipment and process technologies for flexibility, quality, and efficiency - Exploring the benefits of moving from batch processing to continuous production - The future of continuous manufacturing <p>Novartis case study: Continuous process verification pilot strategy and early results</p> <ul style="list-style-type: none"> - Highlighting the best approaches to implementing a lifecycle strategy for marketed products - Understanding the role of risk assessment in identifying critical process parameters (CPP) and critical quality attributes (CQA) - Do all batch reports need to include a CPV evaluation? 	<p>Dr. Bernhardt Trout (Novartis) Dr. Yanxi Tan Cain (Novartis)</p>	<p>https://web.archive.org/web/20130528184334/http://www.gpmsummit.com/program/</p>
2015.11.02-03	USA - Boston	Global Pharma Manufacturing Summit 2015	<p>CONTINUUS Pharmaceuticals Novartis MedImmune PharmaQbD.com GSK Shire Pharmaceuticals Biogen Idec Camfil Farr ErQ Inc. Pfizer Acceleron Kepner-Tregoe Hospira ICQ Consultants BIND Therapeutics Shire Janssen R&D Expres2ion Biotechnologies BioProcessing Journal Massachusetts Institute of Technology Genentech Gilead Sciences Actavis BioPhorum Operations Group Grifols Johnson & Johnson Merck & Co. Bristol-Myers Squibb Lonza University of St.Gallen</p>	<p>Utilizing the Latest Science and Technology To Achieve Truly Integrated Continuous Manufacturing</p> <ul style="list-style-type: none"> - Why and how is big pharma investing more in continuous manufacturing? - Addressing the challenges and benefits of continuous processing - Ensuring you have fully automated controls to realize true end-to-end processes - Examining the regulatory environment and standpoint of the FDA - Focusing on the future: Breakthrough technologies poised to revolutionize API, formulation and manufacturing <p>Overcoming Institutional Inertia and Short-Term Continuous Improvement Standards in the Industry</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examining the journey to improve old manufacturing models and radically improve future operations - Reviewing three key paradigms over the past 25 years: <ul style="list-style-type: none"> - Traditional: Yielding some improvement but not very significant - Lean/Teams: Improving cycle times up to 70% plus other dramatic improvements - Continuous: Reinventing the wheel through end-to-end production - How could continuous manufacturing completely change the direction of the industry? - Adapting to necessary changes in FDA regulations and compliance standards <p>Best Methods for Leveraging Existing Assets and Selecting New Technologies to Build Future Facilities</p> <ul style="list-style-type: none"> - Which breakthrough technologies and products are poised to revolutionize the industry? - Determining what is right for your product launches and forward planning goals - Assessing the benefits and drawbacks of the latest manufacturing technology trends: <ul style="list-style-type: none"> - Batch versus continuous manufacturing - Stainless steel versus single-use technologies - Exploring the latest techniques to analyze input and waste streams to increase profitability - How can we communicate with suppliers and providers to realize our goals? 	<p>Salvatore Mascia, Ph.D. (Founder & CEO CONTINUUS Pharmaceuticals) Tom Van Laar (Former Global Head, Technical Operations - Novartis) Deepa Abi (Director, Operational Excellence Network - Bristol-Myers Squibb) Kenneth Hamilton, Ph.D. (Director, Process Engineering - Genentech) Naveen Pathak (Director, Commercial CMC, Manufacturing Science and Technology - Shire Pharmaceuticals)</p>	<p>https://web.archive.org/web/20141113073402/http://gpmsummit.com/program</p>

Annexe 4

Exemples d'articles/études, parfois en partenariat direct avec des laboratoires universitaires ou des entreprises pharmaceutiques

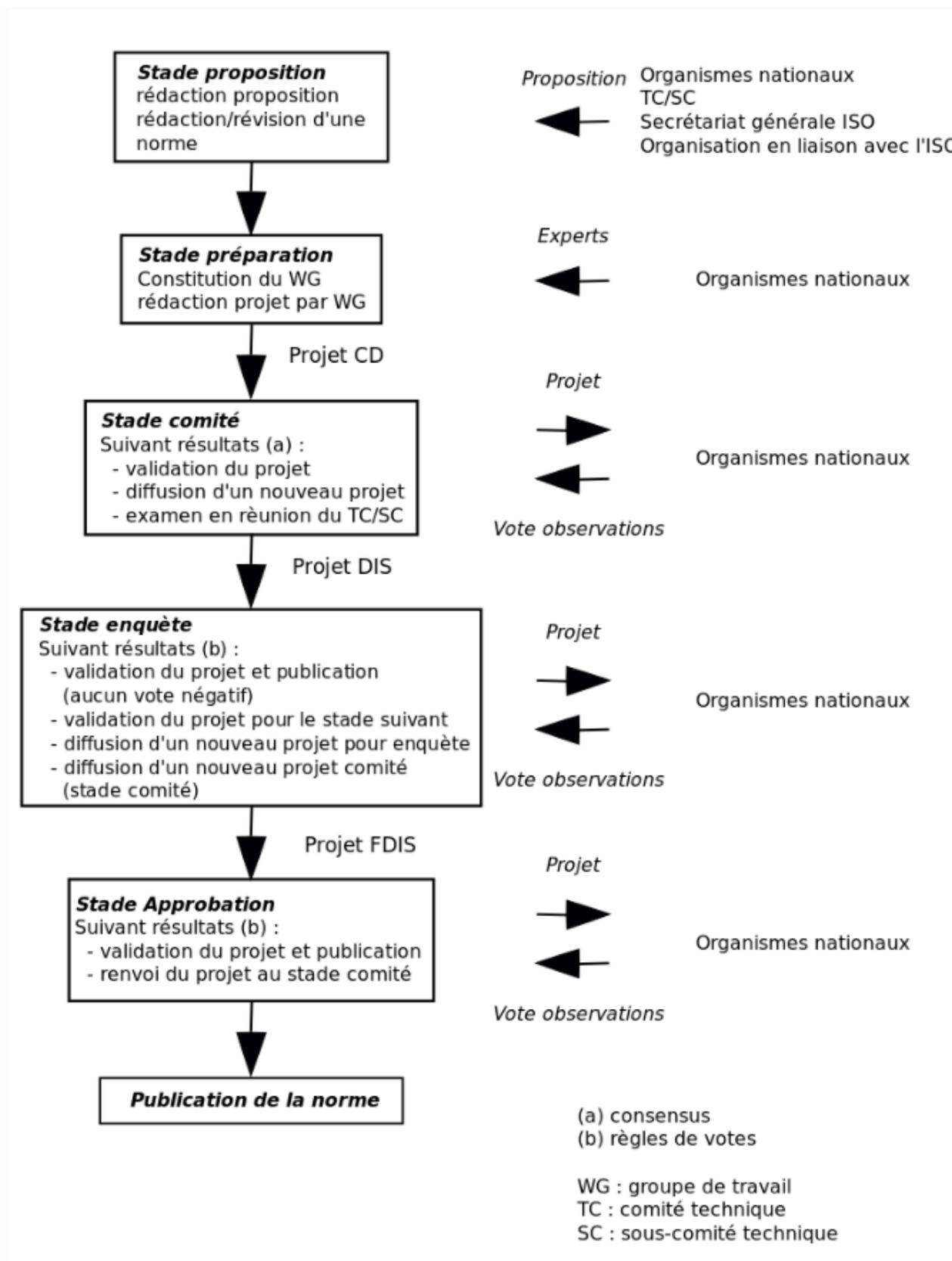
Année	Auteur	Nom de l'étude	Lien	Pays	Laboratoire / Université	Collaboration
2012	B. Aksu	Strategic funding priorities for the pharmaceutical sciences allied to Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT)	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098712002539	Turquie / Belgique / Finland / Suisse / Portugal / Pays-Bas / Danemark	- Santa Farma Pharmaceuticals, Turkey - Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Belgium - School of Pharmacy, University of Eastern, Finland - European Federation for Pharmaceutical Sciences, Sweden - Faculty of Pharmacy, University of Porto, Portugal - PSCS, Netherlands - Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark	AstraZeneca - SE Sanofi - DE
2016	Simonaho	Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line — Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716300367	Finland	University of Finland / School of Pharmacy,	VTT Technical Research Center of Finland
2016	J. Rehr	Optimized continuous pharmaceutical manufacturing via model-predictive control	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316305002	Autriche	- Research Center Pharmaceutical Engineering / Institute of Automation and Control & Institute of Process and Particle Engineering, University of Technology / European Consortium on Continuous Pharmaceutical Manufacturing (ECCPM) / Austria	-
2016	J.J. Lewin	Pharmacy on demand_ New technologies to enable miniaturized and mobile drug manufacturing	https://academic.oup.com/ajhp/article/73/2/45/5101851	USA	Hospital and Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore Defense Advances Research Projects Agency, Arlington, Virginie	-
2017	Z. Wang	Process analysis and optimization of continuous pharmaceutical manufacturing using flowsheet models	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098135417300947	USA	Department of Chemical & Biochemical Engineering, Rutgers University	-
2017	A. Bhaskar	Development and implementation of an advanced model predictive control system into continuous pharmaceutical tablet compaction process	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317309535	USA	Department of Chemical & Biochemical Engineering, Rutgers University	-
2018	Daan Van Hauwermeirena	On the modelling of granule size distributions in twin-screw wet granulation: Calibration of a novel compartmental population balance model	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591018303954	Belgique	-	Pfizer
2018	Bernd Van Snick	A multivariate raw material property database to facilitate drug product development and enable in-silico design of pharmaceutical dry powder processes	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318305763	-	-	-
2018	N.Bostijn	A continuous manufacturing concept for a pharmaceutical oral suspension	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098718303804	Belgique	Laboratory of Pharmaceutical Process Analytical Technology, Ghent University	Johnson & Johnson
2018	Cameron J. Brown	Enabling precision manufacturing of active pharmaceutical ingredients: workflow for seeded cooling continuous crystallisations	https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/me/c7me00096k#divAbstract	UK	- EPSRC Centre for Innovative Manufacturing in Continuous Manufacturing and Crystallisation - Loughborough & Cambridge & Glasgow - National Physical Laboratory (NPL) Scotland, University of Strathclyde, Glasgow, UK	-
2018	B. Martin	Continuous manufacturing as an enabling tool with green credentials in early-phase pharmaceutical chemistry	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452223618300026	Suisse	Novartis Switzerland	Novartis China

2018	Gutiérrez-Granados	Continuous manufacturing of viral particles	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211339818300492	Espagne	Cell Engineering and Bioprocessing Group, Universitat Autònoma de Barcelona	-
2018	V. Pauli	Process analytical technology for continuous manufacturing tableting processing A case study	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073170851831598X	Suisse	Institute of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals, Heinrich Heine University, Germany	Novartis Switzerland
2018	J. Vargas	Process analytical technology in continuous manufacturing of a commercial pharmaceutical product	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318300036	USA	Department of Chemistry, Puerto Rico, Mayaguez	Janssen Johnson & Johnson
2018	Chin Wong	Recurrent Neural Network-based Model Predictive Control for Continuous Pharmaceutical Manufacturing	https://www.mdpi.com/2227-7390/6/11/242	Singapore	Faculty of Engineering, National University of Singapore	-
2018	Q. Su	Resilience and risk analysis of fault-tolerant process control design in continuous pharmaceutical manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0950423018303310	USA	School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette	-
2018	T.R. Holzberg	Sensors for biomanufacturing process development_facilitating the shift from batch to continuous manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221133981830042X	USA	Department of Chemistry, University of Maryland Baltimore	-
2018	A. Schmidt	Simplified end-to-end continuous manufacturing by feeding API suspensions in twin-screw wet granulation	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641118300201	Suisse	Institute of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals, Heinrich Heine University, Germany	Novartis Switzerland
2018	K. Taipale-Kovalainen	The effects of unintentional and intentional process disturbances on tablet	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098718305219	Finland	School of Pharmacy, University of Eastern Finland	-
2018	Chun Chen	Upstream process intensification and continuous manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211339818300558	USA	Process development, Amgen Inc, Thousand Oaks	Amgen
2018	J. Rehr	Control of three different continuous pharmaceutical manufacturing processes_ Use of soft sensors	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318301741	Autriche	- Research Center Pharmaceutical Engineering / Institute of Automation and Control & Institute of Process and Particle Engineering, University of Technology / European Consortium on Continuous Pharmaceutical Manufacturing (ECCPM) / Austria - University of Eastern, School of Pharmacy, Finland - Laboratory of Pharmaceutical Process Analytical Technology, Ghent University - Department of Mathematical Modelling, Ghent University, Belgium	-
2019	MATSUNAMI	A large-scale experimental comparison of batch and continuous technologies in pharmaceutical tablet manufacturing using ethenzamide	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319300638	-	-	-
2017	B. Van Snick	Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317300108	Belgique	Laboratory of Pharmaceutical Technology, Ghent University, Ghent Laboratory of Process Analytical Technology, Ghent University, Ghent	GEA APC Solids, UK Colorcon Inc, USA

2016	S.M. Razavi	Toward predicting tensile strength of pharmaceutical tablets by ultrasound measurement in continuous manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316303477	USA	Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Rutgers, University of New-Jersey	-
2019	Q. Su	A perspective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098135418309116	USA	Chemical & Engineering Schools, Purdue University, West Lafayette USA	-
2018	C. Chen & H. Wong	Upstream process intensification and continuous manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211339818300558	USA	-	Amgen
2018	Samir Diab	Process modelling, design and techno-economic Liquid-Liquid Extraction (LLE) optimisation for comparative evaluation of batch vs. continuous pharmaceutical manufacturing of atropine	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098135418307610	UK Greece	- Institute for Materials and Processes (IMP), School of Engineering, University of Edinburgh, UK - School of Engineering, National Technical University of Athens, Greece	-
2014	Hikaru G. Jolliffe	Process modelling and simulation for continuous pharmaceutical manufacturing of ibuprofen	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263876214005164	UK	- Institute for Materials and Processes (IMP), School of Engineering, University of Edinburgh, UK	-
2016	Hikaru G. Jolliffe	Process modelling and simulation for continuous pharmaceutical manufacturing of artemisinin	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263876216000800	UK	- Institute for Materials and Processes (IMP), School of Engineering, University of Edinburgh, UK	-
2015	T. Ervasti	Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315301745	Finland Sweden	School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland	AstraZeneca, Sweden
2018	J. Liu & Q. Su	Robust state estimation of feeding-blending systems in continuous pharmaceutical manufacturing	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S026387621830131X	USA	Chemical & Engineering Schools, Purdue University, West Lafayette USA	-
2017	K. Taipale-Kovalainen	Lubricant based determination of design space for continuously manufactured high dose paracetamol tablets	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098717306875	Finland	School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland	-
2017	K. N. Loponov	Controlled multiphase oxidations for continuous manufacturing of fine chemicals	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894717307593	UK	- Department of Chemical, Loughborough University, Loughborough UK - Department of Chemical, South Kensington, London UK	-
2019	M. M. Papathanasiou	Assisting continuous biomanufacturing through advanced control in downstream purification	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098135418307464	UK USA	- Department of Chemical, CPSE, Imperial College London UK - Texas A&M Institute, College Station, USA	-
2018	M. Dülle	The effect of different feed frame components on the powder behavior and the residence time distribution with regard to the continuous manufacturing of tablets	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318308366	Germany	Division of Pharmaceutical Technology, University of Hamburg, Hamburg, Germany	Fette Compacting GmbH, Germany

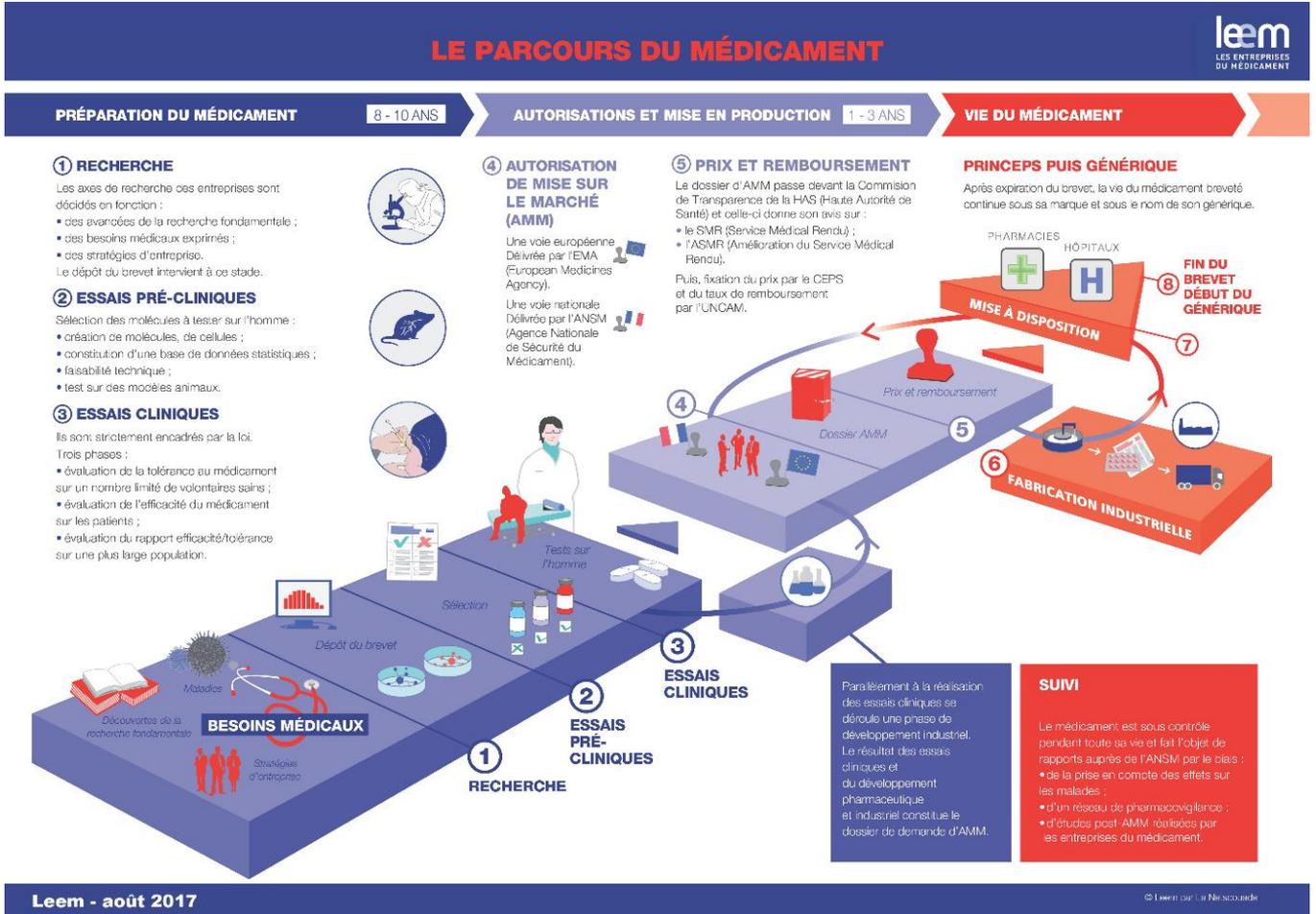
Annexe 5

Processus d'élaboration d'une norme [36]



Annexe 6

Parcours du médicament - LEEM



Annexe 7

Evolution du nombre de dépôt de dossier entre 2015 et 2016

Regulatory authority	Budget for the fiscal years 2015/2016 (in US\$ millions)*	Number of technical reviewers in 2016	Number of NDA submissions for new drugs in 2015/2016 [†]	Number of new therapeutic approvals in 2015/2016 [†]	Standard review timelines (days)	Median time for approval (days) in 2015	Fees per NDA in 2016 (in US\$ thousands)*
European Medicines Agency (EMA)	340/342	~4,500 [‡]	61/68	39/27	210	422 [‡]	316
US Food and Drug Administration (FDA)	1,194/1,230	~2,000	35/41	45/22	300	333 [‡]	2,374
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)	246/241	~560	127/NA	42/48	365	311 [‡]	274
Chinese Food and Drug Administration	199/250	~120 [§]	NA	72/31 [§]	900	639	862
UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	438/477	NA [‡]	NA	146 ^{**} /NA	210	230	120
Health Canada	84/108	~1,570	27/25	20/27	270	361	248
Swissmedic	115/108	~60	295	27/42	365	464	72
Central Drugs Standard Control Organization (India)	26/NA	~130	NA	17/22	270	523	1
Roszdravnadzor (Russia)	55/NA	NA	NA	NA	210	335	8
Health Sciences Authority (Singapore)	146/NA	~300	NA	61/72	295	409	62
Therapeutic Goods Administration (Australia)	104/NA	NA	43	27/NA	255 ^{**}	373	172
Brazilian Health Surveillance Agency	NA/NA	NA	NA	NA	730	834	69

NA, not available; NDA, new drug application. *Currency conversion rates are as of 22 May 2017. [†]Where possible, numbers are for NDAs for new therapeutics, such as new molecular entities approved by the US FDA's Center for Drug Evaluation and Research. Direct comparisons between regulatory authorities are not possible owing to differences in definitions; see Supplementary information S2 (box). [‡]The EMA has a regulatory network with a pool of 4,500 scientific experts from member countries. MHRA experts are part of the EMA network. [§]Data from 2016. ^{||}Data from August 2015; by January 2017, this number had increased to ~300. [¶]Excludes traditional Chinese medicines. ^{**}Data includes all decentralised (concerned member state and reference member state) product licenses. ^{††}Working days.

Annexe 8

Démarches et Outils Qualité utilisés en entreprise

a) Les outils de base de la qualité

(1) *Brainstorming*

Le brainstorming, se traduisant généralement en français par « remue-méninges », « tempête d'idées », « assauts de cerveaux », est une méthode de résolution créative et collaborative orientée résolution de problème et visant à stimuler la créativité et de favoriser la production en un temps très court et sans critique ni jugement un grand nombre d'idées.

Elle fut inventée par Alex Osborn, publicitaire Etats-Uniens, qui l'a popularisé dans les années 1940 aux Etats-Unis d'Amérique en l'utilisant notamment à des fins publicitaires et promotionnelles.

En industrie, elle permet à un groupe de travail (4 à 12 personnes, représentant idéalement plusieurs disciplines) sous la coordination d'un animateur de poser le problème et de mettre en commun des données et d'identifier des causes liées à la problématique. Un grand nombre d'idées doit être exprimé et noté sur un support visible de tous.

La méthode se fonde sur l'interaction entre les membres du groupe qui vont alors prolonger, enchaîner, et rebondir sur les idées et informations émises au cours de la séance. Cette construction progressive d'une combinaison d'idées stimule inévitablement les participants, même réputés d'ordinaire peu bavards ou peu imaginatifs. [72]

Le Brainstorming présente l'avantage d'être un outil simple, mais la pratique efficace du Brainstorming nécessite un minimum d'organisation et de règles de conduite axées sur les conditions optimales de créativité.

La séance s'organise et se déroule en plusieurs étapes :

o Organisation :

Le Brainstorming doit être constitué d'un groupe, idéalement pluridisciplinaire, de 4 à 12 participants et piloté par un animateur formé. Une réunion de 1 à 2 heures suffira amplement, cependant il ne faut pas limiter la durée, la séance doit se poursuivre jusqu'à épuisement des idées.

o Présentation :

L'animateur expose les règles de fonctionnement et les affiche afin que chacun respecte le bon déroulement de la séance. Il présente le sujet/la problématique clairement au groupe, sous la forme d'une seule question, et l'écrit sur un tableau qui doit rester visible pendant toute la durée de la réunion.

o Animation :

Chaque participant, à tour de rôle, énonce une seule idée par tour de table que l'animateur inscrit au tableau (ou dit "je passe"). Lorsque le rythme ou la production d'idées ralenti, chacun peut alors émettre ses idées de façon spontanée sans restriction ni sanction afin de relancer la créativité. A cette étape, aucune idée ne doit être mise de côté. La fin de la phase d'animation se situe quand les idées sont des paraphrases de ce qui a été dit au préalable.

o Exploitation :

Bien réalisée, une séance de Brainstorming amène normalement à répertorier au moins une centaine d'idées. Il convient donc de passer par une première phase d'élimination des idées sans liens exploitables avec le sujet traité, également l'élimination des redondances ou des formulations différentes ayant le même sens. Par la suite, il est souhaitable d'établir un classement par famille, en regroupant les idées de même nature, et ordonnancer par catégories permettant un rangement cohérent.

Pour finir, la sélection des solutions réalistes et réalisables s'opère par un comité restreint en nombre de personnes et se base alors sur des critères de sélection fondés sur l'originalité, le réalisme et la rentabilité des idées proposées. Généralement, en résultat final, seulement 10 à 15% des idées de départ sont retenues.

Les règles de conduite pendant la séance sont les suivantes :

- Il est essentiel de ne pas juger ni critiquer les idées émises, pour ne pas réfréner l'expression d'idées nouvelles de chacun des participants.
- Le détournement des idées des autres participants et l'association d'idées sont recommandés.
- Il est important de ne pas s'autocensurer ni d'avoir d'a priori sur les idées présentées comme fantaisiste ou excentrique au premier abord.

L'objectif n'est pas de trouver de bonnes idées mais d'énoncer le plus d'idées possibles.

[4, 10, 29]

Pour étudier une problématique, il faut dans un premier temps définir les paramètres qui ont véritablement de l'influence celle-ci. Le Brainstorming facilite l'inventaire des dysfonctionnements du système étudié, dont les causes racines seront par la suite caractérisées.

(2) *Roue de Deming*

Le PDCA (Plan, Do, Check, Act), également appelé « Roue de Deming » en référence à William Edwards Deming, Statisticien Etats-Uniens qui dans les années 1950 a fait connaître cet outil -*originellement développé par un autre Statisticien Etats-Uniens, Walter A. Shewhart*- à l'international, est un des fondements de l'amélioration continue. C'est une méthode d'amélioration continue, s'inscrivant parfaitement dans les processus de management de la qualité de nombreux secteurs d'activités (production, logistique, marketing, finance, etc.).

Cette méthode comporte quatre étapes. Chaque étape permet d'entraîner la suivante afin de mettre en place un cercle vertueux. Sa mise en place doit permettre d'améliorer continuellement la qualité d'un produit, d'un processus ... [73]

- Plan (Planifier) : Cette étape consiste à préparer, planifier la réalisation, définir le travail à réaliser, établir les objectifs à atteindre, estimer les coûts, etc.
- Do (Développer) : Cela consiste à effectuer la tâche prévue en mettant en place des améliorations au niveau d'un périmètre d'action déterminé.
- Check (Contrôler) : Cette étape vise à vérifier les résultats, et contrôler que les améliorations mises en place correspondent bien aux prévisions.
- Act (Améliorer) : Cette étape consiste à identifier les causes des écarts relevés, à les corriger et éventuellement faire de nouvelles améliorations. Elle amène un nouveau projet à réaliser, donc une nouvelle planification à établir, d'où l'illustration par une roue (Figure 42)

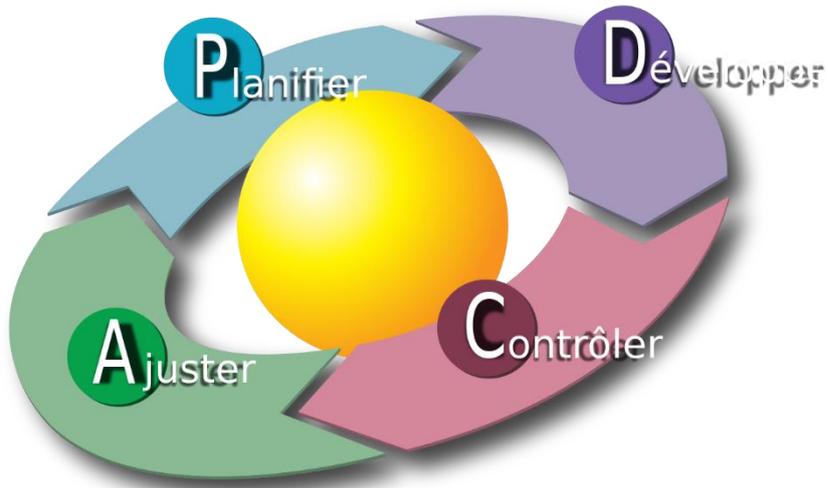


Figure 42 : Cercle vertueux du PDCA

De plus, pour éviter de revenir en arrière, une cale est placée sous la roue, symbolisant l'expérience acquise et la mise en place de standard afin d'empêcher la roue de redescendre (voir Figure 43). Cette méthode permet une constante remise en question. Elle est particulièrement bien adaptée au monde de l'entreprise, même si trop lourde à mettre en place dans le cadre de situation de crise.

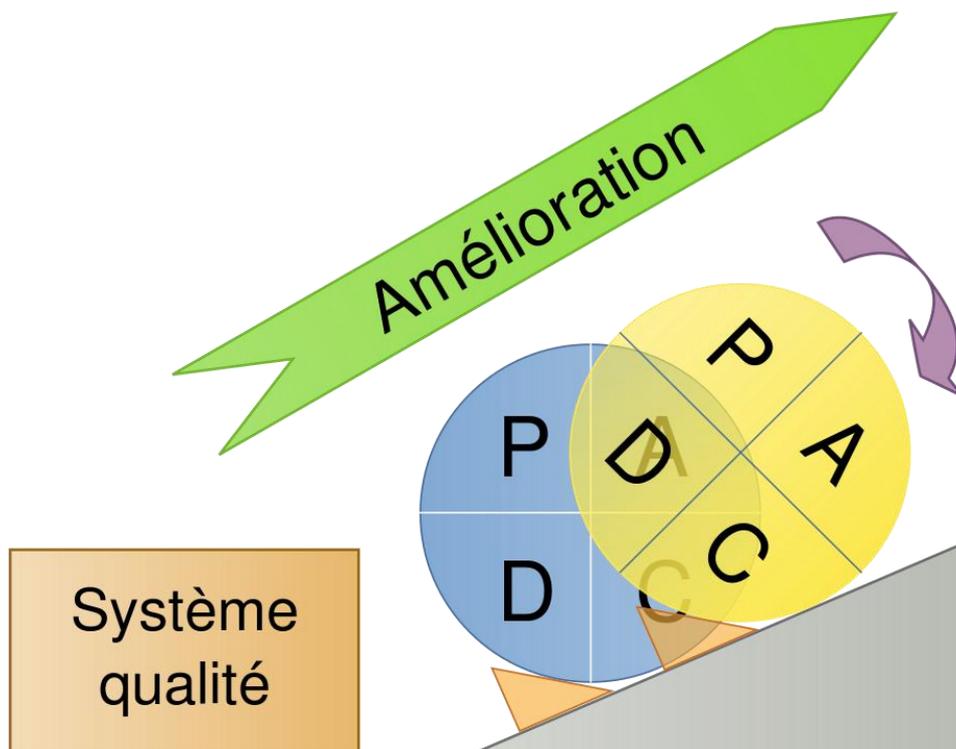


Figure 43 : Principes d'amélioration continue de la Roue de Deming

(3) *Diagramme de Pareto*

Vilfredo F. D. Pareto est un ingénieur civil, économiste et sociologue Italien (1848-1923). Il constata au début du XXème siècle, qu'un rapport de « 80/20 » apparaît dans de nombreux domaines, notamment en économie où la répartition des richesses est telle que 80% des richesses étaient détenues par 20% de la population.

En 1941, Joseph M. Juran, ingénieur Romano-Etatsuniens et l'un des fondateurs de la démarche qualité, s'inspira de cette constatation pour développer une méthode ayant pour but de faire apparaître les causes les plus importantes qui sont à l'origine du plus grand nombre d'effets. Il nomma ce principe en l'honneur de Vilfredo Pareto : Le Principe de Pareto (ou Loi 80/20).

C'est un outil utilisé dans de nombreux domaines, et qui permet rapidement de hiérarchiser les sources des problèmes en fonction de leur fréquence d'apparition. Sachant que 20% des causes sont à l'origine de 80% des conséquences, il faut concentrer le travail sur ces 20% là pour influencer nettement le processus.

Cette répartition 80/20 n'est pas une science exacte. Parfois, la règle du 75/25 ou du 60/40 s'appliquera, mais très souvent, la distribution 80/20 s'appliquera naturellement.

Aujourd'hui des exemples concrets peuvent être cités :

- 20% des bugs informatiques les plus rencontrés provoquent 80% des erreurs et crash.
- 20% des clients d'un commerce permettent de réaliser 80% du chiffre d'affaires.
- 80% des retours clients/fournisseurs sont dus à 20% des produits défectueux.
- 80% des coûts de stockage sont dus à 20% des produits stockés.

En ce sens, le principe de Pareto est un outil efficace de prise de décision. [74]

Représenté sous forme de graphique en bandes simples, il permet de classer les causes selon les problèmes. Pour le construire, il faut analyser le sujet, collecter les données et les classer.

La hauteur des colonnes, proportionnelle à l'impact de chaque cause, permet d'établir une hiérarchie sur les actions et les activités d'amélioration à entreprendre. En général les 3 premières colonnes représentent 70 à 80% des non-conformités.

En qualité, une approche plus scientifique fait travailler en fréquence cumulée, puisqu'il peut y avoir jusqu'à 7-8 causes identifiables. Les 80% permettront d'identifier les 20% de causes sur lesquelles il conviendra d'agir en priorité.

Le recours à ce genre de graphique est la base pour la règle dite de l' « ABC » pour la logistique :

- ➔ Il faut identifier clairement l'ordre d'importance des causes de non-conformité
- ➔ Visualiser l'ordre de grandeur de ces causes (notation de A à C)
- ➔ Choisir sur quoi entreprendre les actions (80/20)
- ➔ Adapter les moyens aux effets (ABC)

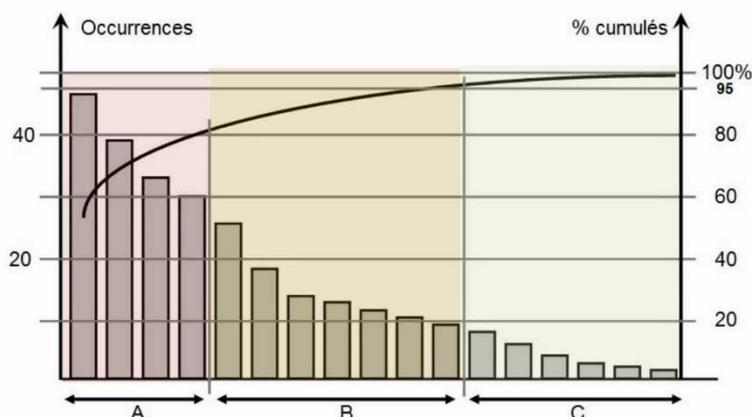


Figure 44 : Diagramme de Pareto

b) Les outils de résolution de problèmes

(1) 5 Pourquoi

La méthode des « cinq pourquoi » (5 pourquoi) est une méthode de base utilisée dans la résolution de problèmes. Elle permet d'identifier la cause racine (cause principale) d'un dysfonctionnement. [75]

La technique a été développée dans les années 1950 par Sakichi Toyoda, dans le cadre de l'évolution des méthodes de fabrications de la société Japonaise Toyota ; et fut répandu au-delà de l'entreprise grâce à son influence dans la pratique de la méthode Lean à laquelle elle est intégrée.

Il s'agit de poser la question « pourquoi ? » et d'identifier une cause sous-jacente au problème concerné. En répétant ce processus plusieurs fois, cela permet d'avancer vers la source du dysfonctionnement dès lors que chaque nouvelle question « pourquoi ? » permettra d'avancer vers une cause plus profonde ; et finalement la cause racine du problème.

Selon la nature du problème, la question peut se poser plus ou moins cinq fois. Il est convenu que cinq questions commençant par pourquoi ... permet d'identifier la cause racine avec la réponse de la 5^{ème} question.

Pour l'utiliser efficacement, il convient de respecter quelques consignes : [76]

- Rester factuel
- Avoir un groupe de travail cohérent et concerné par le sujet
- Ne pas émettre de supposition, ni travailler par déduction
- Rester concret et se focaliser sur des causes pour lesquelles une vérification peut être réalisée

Lors de l'utilisation de la méthode, plusieurs causes peuvent être à l'origine du problème, il faut alors traiter chacune des causes afin d'avoir une vision précise des causes racines concernées. Elle peut aussi être couplée à d'autres outils qualité tel que la règle des « cinq M », permettant de bien séparer les sources potentielles du problème.

Particulièrement bien adapté pour la qualité en entreprise, cet outil permet de résoudre des problèmes récurrents en traitant directement la cause racine. Néanmoins, dans le cadre d'investigation de cas plus complexes impliquant plusieurs causes, son utilisation sera difficile.

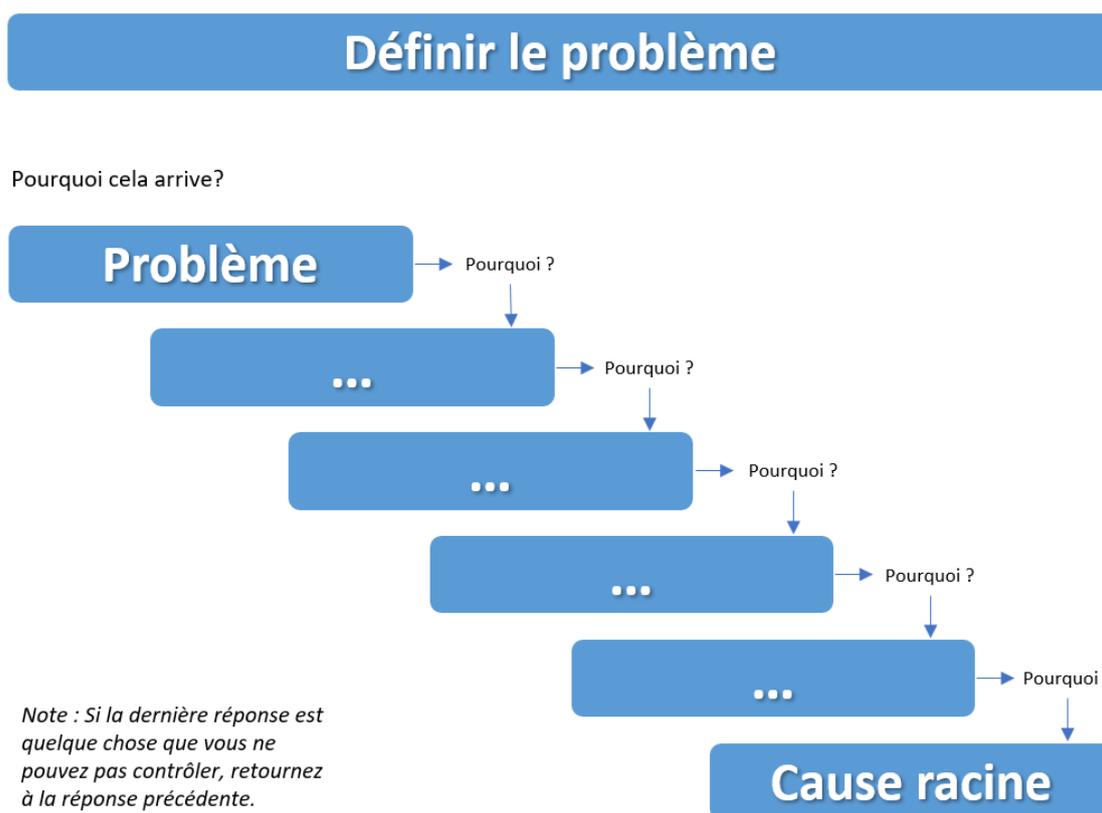


Figure 45 : Feuille de travail des 5 pourquoi

(2) Arbre de défaillances (FTA = Fault Tree Analysis)

L'arbre de défaillances est une méthode de type déductif qui consiste, en partant d'un événement final indésirable ou redouté, à en examiner les causes et remonter les conditions dont les combinaisons sont à l'origine.

Elle s'appuie sur la représentation graphique de l'ensemble des combinaisons logiques des différents états du système et des causes possibles qui peuvent induire ou contribuer à l'événement étudié.

La méthode repose sur l'idée qu'une défaillance a pour origine des variations ou des changements s'exprimant selon une configuration particulière. Il faut donc repérer les variations et les états permanents, puis de les traiter sous forme de diagramme. On pourra analyser les points sensibles du système (installations ou processus) et en réduire les risques. A chaque embranchement de l'arbre, on peut évaluer les combinaisons d'événements pouvant engendrer un accident avec des connecteurs logiques (Et, Ou, ...), et identifier ensuite les causes racines et le plan d'actions à mettre en œuvre (avec des mesures correctives et préventives) afin d'assurer une amélioration continue sur la qualité du système.

Cette méthode requiert de connaître le système dans les détails, pour savoir le représenter correctement. Elle est aisément utilisée dans les analyses d'incidents qualité (analyse des défauts produits, réclamations, conception) et peut être fortement facilitée dans la recherche de défaillances par l'application préalable d'autres méthodes d'analyses des risques de type inductif (HACCP, AMDEC, HAZOP). [77]

L'arbre de défaillance est le plus souvent utilisé pour analyser des modes de défaillance qui ont été reconnus comme importants au moyen d'une autre méthode. [77]

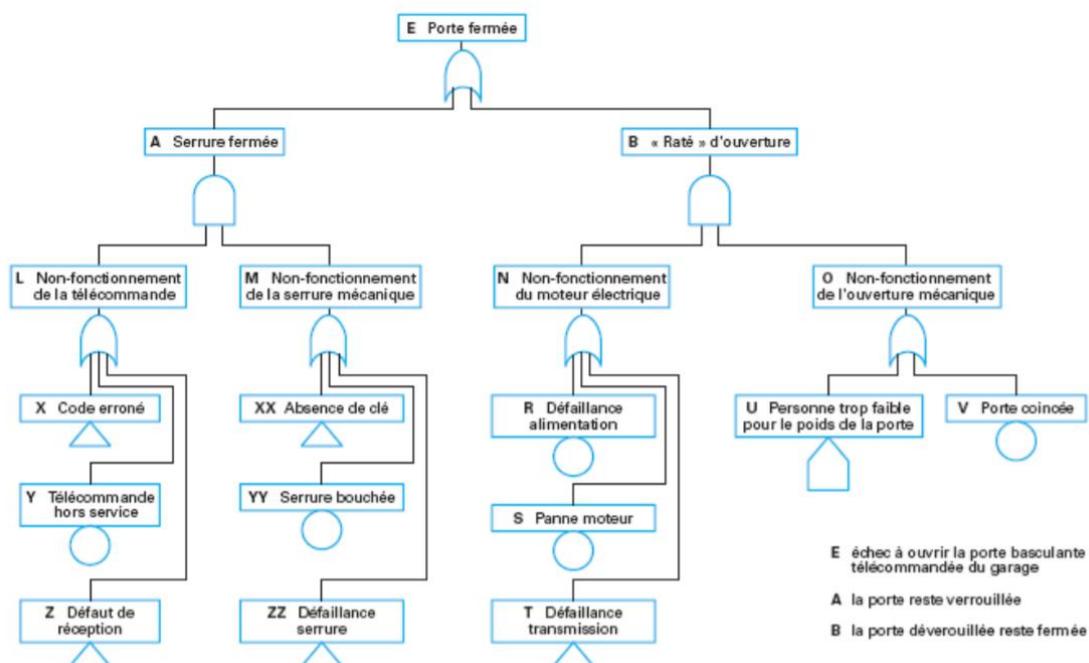


Figure 46 : Exemple d'arbre des défaillances pour l'événement « porte fermée »

(3) L'analyse comparative « Est / N'Est pas » (Benchmark)

Le benchmarking, traduit en français par « analyse comparative » ou « étalonnage », est à la base une technique marketing consistant à analyser les techniques de gestion et méthodes d'organisation des entreprises concurrentes et de secteurs voisins afin de s'en inspirer et d'en retirer le meilleur. Elle a par la suite été appliquée au monde de la qualité en tant qu'outil de gestion afin de prendre le meilleur de ce qu'il se fait ailleurs également.

Il a été développé dans le début des années 1980 par la société Xerox. Elle devait alors prendre une décision importante concernant un investissement destiné à moderniser la gestion de leurs stocks. L'entreprise s'est alors tournée vers ce qu'il se faisait de mieux comme pratique, à la fois chez la concurrence et dans d'autres secteurs.

Elle peut être appliquée en interne entre les départements d'une même entreprise, ou en externe avec les différents concurrents, fournisseurs, produits du marché. Le principe reste le même, il faut effectuer une comparaison de différents critères objectifs ou subjectifs, quantifiables, et avec les mêmes règles de comparaison pour pouvoir avoir les mêmes systèmes d'analyse entre les collaborateurs qui auront à réaliser le benchmark.

L'objectif est de déterminer les critères sur lesquels il faudra investir, mais aussi ceux sur lesquels il n'est pas nécessaire d'apporter un travail d'amélioration pour accéder un niveau de qualité idéal. [78, 79]

(4) QQQQCCP

Le QQQQCCP est une méthode permettant de définir une problématique de la manière la plus structurée, complète, et la plus rapide possible. Les initiales représentent des pronoms interrogatifs : « Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ? ».

Cet outil permet d'avoir des informations suffisantes, afin de mieux cerner un problème, pour déterminer avec exactitude quelle en est la cause principale.[80] Un problème bien posé est à moitié résolu. [81]

Il peut également être utilisé pour définir les modalités d'application d'un plan d'action, facilitant ainsi les actions préventives et correctives à sélectionner.

La logique de questionnement permet de s'adapter à de nombreuses problématiques, et évite d'oublier un élément indispensable à la réussite du projet.

- Quoi : Quel est le problème ? De quoi s'agit-il ? Quel produit ? Quel est le défaut ?
- Qui : Qui est concerné ? Quelle personne ? Quelle équipe ? Quel service ? Quel fournisseur/client ?
- Où : A quel endroit ? Quelle étape ? Quel secteur ?
- Quand : A quel moment ? Depuis quand ? Fréquence ? Délai ?
- Comment : Comment le problème a-t-il été détecté ? Par quel moyen ? Par quelle procédure ? Via quel matériel ?
- Combien : Quel coût ? Quel budget ? Quelles ressources ?
- Pourquoi : Est-ce un problème ? Est-ce un objectif ?

Les réponses et idées pour chacune d'elles sont bien relevées afin de les analyser en groupe de travail et de définir concrètement le plan d'action (Objectif du projet, actions à mener, rôle et responsabilités de chaque participants).

Pour peaufiner l'analyse, les « cinq pourquoi » peuvent être utilisés à chaque question du QQQQCCP.



Figure 47 : Schéma du cercle de question QQQQCCP

(5) *Matrice de décision*

La matrice de décision repose sur l'évaluation de chaque option positionnée en ligne dans un tableau, à partir de critères prédéfinis placés en colonne et pondérés selon leur importance dans le choix final. Dans le cadre d'une résolution de problème, cet outil entre en action une fois l'état de la situation réalisé, l'analyse menée et l'éventail des solutions pour répondre à la problématique, identifié.

Elle facilite la sélection en rationalisant et synthétisant le poids de chaque facteur pour évaluer les alternatives possibles. À partir de critères prédéfinis placés en colonne et pondérés selon leur importance dans le choix final, l'évaluation peut s'opérer ainsi : [82]

- Identifier la décision à prendre :
Le point de départ incontournable pour ne pas s'égarer et rester concentré sur l'objectif
- Lister les différents choix possibles :
Il faut recenser les options à évaluer après une analyse de la situation (par un brainstorming par exemple). Identifier les points forts, les points faibles, et les enjeux pour préparer les critères de choix.

- Sélectionner les critères d'évaluation et les pondérer
Il faut retenir les facteurs principaux qui ont une réelle importance par rapport à la problématique, et affecter un poids à chaque critère (de 0 à 5 par exemple).
- Construire la matrice
- Evaluer chaque solution et calculer la note totale
Il faut noter les options au regard de chaque critère (généralement de 0 à 5). Par la suite, il faut calculer la note pondérée puis faire le total en ligne.
- Sélectionner la décision
La meilleure solution est celle possédant le score le plus élevé.

Matrice de décision

Choix n°1

Critères	Livraison		SAV		Serv. client		Prix		Qualité		Total
Pondération	3		2		3		3		4		pondéré
Fournisseur 1	5	15	3	6	3	9	3	9	3	12	51
Fournisseur 2	3	9	2	4	4	12	3	9	3	12	46
Fournisseur 3	2	6	4	8	2	6	5	15	2	8	43

© www.manager-go.com

Figure 48 : Exemple d'une Matrice de décision

C'est un outil pratique à utiliser en collectif lors d'une réunion lorsqu'il faut prioriser les tâches à mener. Il facilite la prise de décisions complexes lorsque de nombreux éléments clés entrent en ligne de compte.

(6) Méthodologie 8D

La méthodologie des 8D, de l'anglais « 8 Do » (8 actions à réaliser), est une démarche complète pour solutionner tous types de questions et aider à la prise de décision. Elle a été développée par « Ford Motor Company » dans les années 1980. Elle est très employée dans le management de la qualité et l'amélioration continue. [83]

L'acronyme 8D représente les 8 étapes à mener. Un enchaînement rigoureux de 8 étapes pour examiner toutes les facettes d'un problème, dans l'objectif de trouver une solution pertinente et pérenne. Cet outil est performant par son aspect collaboratif, il

s'appuie sur l'expérience des acteurs concernés, fournit un cadre standard de résolution des problèmes et permet de remonter jusqu'aux causes profondes pour éviter que les problèmes ne réapparaissent. [84]

Une 9^{ème} étape fut rajoutée par la suite pour mettre en exergue l'importance de planifier l'action. Déclarer « D0 », elle se place au début du processus.

(D0 – **Planifier**)

D1 – Construire le groupe de travail. Il comprendra des collaborateurs ayant des compétences et de l'expérience sur des sujets variées, afin d'avoir une vision plus large du problème.

D2 – Définir le problème. Des outils tels que le Diagramme d'Ishikawa ou le QQQCCP peuvent être utilisés. Cette étape permet également d'évaluer la possible récurrence du problème rencontré.

D3 – Implémenter une solution corrective provisoire Une correction rapide du problème est nécessaire pour éviter d'avoir des non-conformités.

D4 – Identifier les causes racines du problème. L'analyse des causes profondes, en utilisant les outils tels que les 5M ou « cinq pourquoi » pour déterminer l'origine du dysfonctionnement.

D5 – Qualifier les solutions. Etablir une liste de solutions possibles pour répondre aux causes racines du problème.

D6 – Définir et implémenter les actions correctives. Mettre en place les actions correctives afin d'éviter la récurrence du problème, et mesurer leurs efficacités pour s'assurer que la situation est résolue de manière pérenne.

D7 – Mettre en place les actions pour prévenir la réapparition du problème. Déployer les actions mises en place à une plus large échelle, et les standardiser. Elles seront alors de nature préventive.

D8 – Féliciter le groupe de travail. Etablir un bilan de l'opération, capitaliser de l'expérience acquises lors du traitement du problème rencontré, et amener de la gratification aux collaborateurs impliqués.

c) Les outils avancés de prévention

(1) *Gestion des Risques et AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets, et de leur Criticité)*

L'AMDEC, traduction de FMECA (Failure Mode, Effects and Criticaly Analysis) est une méthode d'analyse prévisionnelle, outil de gestion de la qualité qui peut s'appliquer à un produit, à un processus ou à un délai.

Développée dans les années 1960 dans le domaine de l'aéronautique, elle est initialement appelée « Analyse des Modes de Défaillances et de leurs Effets » (AMDE). L'AMDE est une méthode d'analyse inductive et préventive de la sûreté de fonctionnement (Fiabilité, Disponibilité, Maintenabilité, Sécurité). Elle part des défaillances élémentaires des composants pour en déduire ce qui en résulte et donc à quelles situations, dues à ces défaillances, il faut s'attendre.

L'AMDE peut être étendue pour intégrer la criticité des modes de défaillances, devenant ainsi l'AMDEC. La valeur de la criticité est le produit de la gravité, de la probabilité d'occurrence et de la détectabilité des conséquences. Elle est encore très utilisée aujourd'hui, dans le cadre de la démarche qualité.

Outil de sûreté / gestion de la qualité

L'AMDEC est donc un outil de gestion de la qualité et de sûreté de fonctionnement. Il permet l'examen critique d'un procédé ou d'un outil de production, dans le but d'en améliorer la performance.

Il peut être appliqué lors d'un changement important dans un processus, ou lorsque le risque d'apparition d'une défaillance dans une activité se manifeste. Il peut également être utilisé pour évaluer le niveau d'influence des CMA et CPP sur la qualité du produit. Une analyse de Risque est alors effectuée, s'appuyant sur une échelle de cotation du risque dépendant des particularités du produit. L'AMDEC est alors la plus fréquemment utilisée, principalement dans un but préventif mais peut être également mise en œuvre tout au long du cycle de vie du produit

Démarche déductive (mais peut être abordée de manière inductive) et exhaustive + dimension d'évaluation de la gravité de ces situations

L'objectif premier de l'AMDEC est d'anticiper les défaillances afin d'engager des actions correctives et préventives. C'est une démarche aussi bien inductive que déductive,

aussi exhaustive que possible et en se basant sur l'expérience, qui ajoute une dimension d'évaluation de la gravité des situations analysées. L'intérêt est donc de révéler des points critiques pour s'en défaire ou pour proposer un mode de prévention. [85]

La méthode s'appuie sur une analyse méthodique des risques potentiels au niveau d'un système ou d'un de ses sous-ensembles, ainsi que sur les niveaux potentiels de défaillance, leurs causes et leurs impacts éventuels. [85] Elle contient une partie « décomposition » lors d'une analyse complexe afin d'obtenir une analyse de plus petites étapes. Cela permet de les hiérarchiser afin de traiter en priorité les plus importantes et prendre en charge les causes potentielles des défauts présentant les plus fortes criticités avant qu'elles n'apparaissent.

Cette démarche est complétée par une rétrospection des dispositions déjà existantes (Contrôles, Préventions) pouvant détecter les causes bien avant qu'elles n'engendrent une défaillance, ainsi qu'une recherche des recommandations actuelles permettant de réduire ou de supprimer ces causes ou leurs impacts.

Il existe plusieurs types d'AMDEC : [86]

- Produit : pour vérifier la conformité d'un produit développé par rapport aux exigences client.
- Processus : pour valider la fiabilité du processus (de fabrication, transformation, etc.).
- Moyen : pour vérifier la fiabilité d'un équipement.
- Fonctionnelle : pour analyser les potentielles défaillances dès l'étape de la conception.
- Flux : pour vérifier l'approvisionnement des matières premières et des matériaux.

Analyse fonctionnelle

En amont de l'AMDEC, une analyse fonctionnelle du système peut être réalisée pour décrire ce qu'on attend de celui-ci. C'est une description importante pour donner sens à l'analyse des dysfonctionnements. Il s'agit de savoir si les systèmes sont conformes aux exigences et produisent des résultats conformes aux spécifications des cahiers des charges.

Les résultats permettent de connaître les systèmes et leurs environnements. Il faut cependant déterminer à quelle fin et comment l'AMDEC sera appliquée, et indiquer les moyens nécessaires, les dispositions et les rôles et responsabilités associées. [87]

Méthode de référence dans le monde médical, recommandé par la HAS

Elle est aujourd'hui la méthode de référence dans le monde de l'industrie médicale, est recommandée par la HAS, permet d'identifier les défaillances et leurs effets possibles bien avant qu'un incident ne se déclare.

Mode opératoire

Pour optimiser la fiabilité d'un système en prévenant l'apparition des risques, l'AMDEC va :

- Détecter les défaillances à un stade précoce, si possible dans la phase de conception, de développement et de planification, pour ensuite évaluer les effets.
- Lister les risques possibles.
- Hiérarchiser ces risques en déterminant leur criticité.
- Implémenter des actions préventives concernant les risques les plus critiques, c'est-à-dire pour ceux dépassant un seuil de criticité déterminé préalablement.

[87]

Un seuil d'acceptabilité doit être fixé, par un plan d'action adapté (reprise de conception, plan de maintenance déjà engagé, action de surveillance, etc.).

La méthodologie AMDEC est donc assez rigide, et leurs enregistrements sont principalement réalisés dans des procédés stricts. Les feuilles de synthèse résultante permettent de présenter les résultats et consolider les prises de décision à partir de données factuelles.

Nous retrouverons le plus souvent les feuilles d'enregistrement AMDEC comme ceci :

AMDE				Existant					Actions correctives		Résultats			
Opération / Fonction / Pièce	Mode de défaillance	Cause	Effet	Plan de surveillance	G	F	D	IPR	Mesure préconisée	Etat	G'	F'	D'	IPR'

Tableau 18 : Exemples de feuilles d'enregistrement AMDEC [88]

- F correspond à la Fréquence, occurrence ou probabilité d'apparition du risque

- G correspond à la Gravité et ou sévérité du risque
- D correspond à la Détectabilité du risque
- R correspond au Risque Brut : $R = F \cdot G$
- Criticité (ou IPR « *Indice de Priorité des Risques* » ou RPN « *Risk Priority Number* ») correspond à : $D \cdot F \cdot G$, (ou $R \cdot D$)

Les étapes

Il faut tout d'abord procéder comme pour une étude AMDE, en scrutant les différents modes de défaillance du système étudié, leurs causes et leurs effets. -> Pour cela on procède à :

- La constitution d'un groupe de travail
- L'analyse fonctionnelle et la description du procédé, du produit, ou du moyen de production
- La caractérisation des défaillances prévisibles
- L'identification des causes possibles de ces défaillances
- L'évaluation des effets de chaque défaillance (l'effet principal provoqué)

Par la suite, on évalue le système de gestion du risque en place et son efficacité à ce moment de l'étude. On examine la détectabilité (via l'identification des contrôles ou moyens de détection existants), la fréquence d'apparition et la gravité des conséquences de ces défaillances. Plus elles sont faciles à détecter, plus leur fréquence d'apparition sera faible, plus leur gravité sera faible ; et ainsi le système de gestion des risques sera efficace et le risque moins critique.

C'est ce qu'on définit comme l'Indice de maîtrise de la défaillance (probabilité de détection, performance d'équipement, formation et expérience du personnel, procédures et enregistrements existants).

G, F et D vont donc permettre de coter le risque relatif à chaque mode de défaillance. Des cotations vont être établit pour chacun de ces trois paramètres.

Les échelles sont définies avant de commencer la cotation. Il n'y en a pas d'absolue, c'est le groupe de travail ou le client qui décide. Grâce à ces trois paramètres on peut calculer l'IPR qui correspond à l'indice de priorité des risques, qui sera l'indicateur de la criticité des risques mais également l'indicateur de l'efficacité du système de gestion des risques. [88]

Pour pouvoir prioriser les actions à mettre en œuvre, il faut préalablement hiérarchiser les risques et leur attribuer une note. Des grilles de cotation sont établies pour chacun des 3 critères, ce qui permet par la suite de calculer la Criticité (ou IPR)

L'analyse préliminaire prend en compte 3 paramètres du risque. Pour chaque cause possible, on évalue successivement de 1 à 10 ces paramètres :

- la Fréquence d'apparition de la cause du défaut,
- la Gravité du défaut, s'il survient,
- la Détection du défaut ou de sa cause.

Pour chaque défaillance, l'importance du risque est déterminée par le risque R (ou Risque Brut). Elle ne tient pas compte du degré de détection du risque et est calculé de la façon suivante :

$$\text{Risque brut} = \text{Gravité} \times \text{Fréquence}$$

Gravité \ Fréquence	Mineure			Importante			Critique			Catastrophique
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rare	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Probable	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Occasionnel	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80
	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90
Fréquent	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

Tableau 19 : Exemple de tableau de calcul du Risque Brut

La Criticité du risque (ou IPR) peut se baser sur le Risque brut en y ajoutant le facteur détection. Plus le produit est grand, plus le mode de défaillance est critique. Elle est calculée de la façon suivante :

$$\text{IPR} = \text{Risque Brut} \times \text{Détection}$$

Détection \ Risque	Risque										
	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Forte	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	2	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200
	3	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Moyenne	4	40	80	120	160	200	240	280	320	360	400
	5	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500
	6	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600
Faible	7	70	140	210	280	350	420	490	560	630	700
	8	80	160	240	320	400	480	560	640	720	800
	9	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900
Non-détection	10	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000

Tableau 20 : Exemple de tableau de calcul de la Criticité

La criticité ou IPR sera alors le produit de ces trois facteurs :

- Criticité (1 à 1000) = Fréquence (1 à 10) x Gravité (1 à 10) x Détection (1 à 10)
- Plus la note est élevée et plus la sévérité est grande.

La hiérarchisation de la criticité des risques permet de focaliser son attention sur les risques réels. Une mise en place de plans d'action doit permettre la réduction de ces risques à un niveau acceptable. En fonction des défauts mis en lumière, des axes de modifications et d'amélioration peuvent être établis et mis en place en utilisant les CAPA. Ces dernières serviront à baisser le niveau de criticité de ces modes de défaillances critiques. Généralement, on cherche à diminuer G en priorité ; puis diminuer F. Si ce n'est pas possible, il faut se focaliser sur l'amélioration de la détectabilité D. [88]

Les entreprises se fixent généralement un indice de Criticité à ne pas dépasser. Plus cette note sera élevée, plus la défaillance sera importante, et plus l'entreprise devra rechercher des axes d'améliorations possibles, pour ramener cette note à un niveau acceptable.

Ce tableau montre que l'AMDEC est un outil permettant à la fois d'apprécier le risque et de le maîtriser.

L'application et le suivi du plan d'action veilleront à réduire les risques les plus critiques en éliminant la cause du défaut, diminuant la fréquence d'apparition de la défaillance si la cause ne peut être supprimée, améliorant les moyens de détections du danger.

Une fois ces actions de maîtrise appliquées, il faut évaluer la Criticité du risque résiduel IPR'. En effet, il est important d'évaluer le nouveau système de gestion des risques en tenant compte des moyens de maîtrise mis en œuvre. On mesure alors une nouvelle fois la gravité, la fréquence d'apparition, et la nouvelle détectabilité. Le but étant de rendre le risque acceptable, et de faire disparaître le mode de défaillance.

L'AMDEC présente toutefois certaines limites, puisqu'elle ne permet pas d'avoir une vision croisée et dynamique des choses, lorsque plusieurs défaillances surviennent en même temps.

Bénéfice pour l'entreprise

Dans le cadre d'une entreprise, ce système permet ainsi :

- D'améliorer la production, et de parvenir au « bon produit du premier coup ».

- De limiter les défaillances en apportant une stabilité du système, et ainsi optimiser les coûts.
- D'établir un seuil de qualité à atteindre, et de mettre des moyens en place pour y arriver.
- De faire une analyse de chacun des défauts de production, dans le but d'augmenter la satisfaction des clients.
- De documenter sur les recommandations en cas de défaillance, et d'améliorer les contrôles pour prévenir l'apparition de nouveaux défauts.

Cette méthode permet d'obtenir la qualité par une action préventive plutôt que curative. Les décisions concernant la qualité sont moins coûteuses lorsqu'elles sont prises tôt dans le développement ou l'amélioration des processus de fabrication. [85]

L'analyse de Risque est un processus itératif, cela veut dire que son efficacité repose sur la récurrence de son application. Au fur et à mesure du gain des connaissances concernant le projet, d'autres analyses de risque peuvent être réalisées, notamment lors d'un changement d'échelle.

Cet outil permet de désigner les CMA et CPP qui ont potentiellement un effet important sur les CQA. Une matrice d'évaluation du risque peut alors être construite.

(2) Poka- Yoke (Détrompeur - Systèmes anti-erreurs)

Le Poka-Yoke (aussi appelé « détrompeur » ou « système anti-erreur ») est un dispositif, généralement mécanique, permettant d'éviter les erreurs d'assemblage, de montage, de branchement, ou d'utilisation. [89] Le principe est de faire en sorte que l'erreur ne puisse jamais se produire, de sorte que le contrôle devient inutile. On parle aussi de systèmes « Error proof », c'est-à-dire qui soient « Etanche à l'erreur ».[90]

Cette méthode fut inventée en 1986 par un ingénieur Japonais, Shigeo Shingō (1909-1990), employé chez Toyota. Il fut également à l'origine de la méthode (SMED) (single minute exchange of die(s)), qui permet de changer un outil en moins de 10 minutes dans un processus de production. Il s'est beaucoup intéressé au contrôle de la qualité et à comment amener une organisation vers le « zéro défaut ».[1]

Le Poka-Yoke est un système destiné à empêcher une erreur lors d'un processus faisant intervenir un humain dans le but d'atteindre le « zéro défaut » malgré le caractère

hasardeux de l'humain. Le Poka-Yoke vise ainsi à optimiser la fiabilité des produits issus du travail d'un être humain en amenant le taux d'erreur à 0. [90]

Le système Poka-Yoke vise uniquement à contrôler les risques d'erreurs et non pas les défauts. L'idée était de concevoir un outil qui évite les risques d'accidents et empêche l'erreur de se produire. Mieux vaut prévenir que guérir. [89,90]

Il distingue trois sortes de détrompeur [89] :

- Le détrompeur de Contact :
La présence de ce dernier lors de l'opération oblige l'opérateur à ne pas faire d'erreur. Un exemple simple concerne les lignes de remplissages des cuves et le diamètre des connecteurs de tube utilisés, avec chaque pour chaque produits une taille de port différente. Cela fait partie de cette catégorie d'outil anti-erreur.
- Le détrompeur de Signalement :
Il indique, lors d'une procédure, qu'une opération n'a pas été effectuée. Cela peut être un code couleur ou un signal sonore ou lumineux permanent qui se met en place lorsqu'une opération est manquante. Par exemple les lignes de pipeline ont une couleur différente selon le produit transporté.
- Le détrompeur Chronologique :
C'est une suite d'opérations à caractère obligatoire à réaliser chronologiquement pour mettre en route une machine, cela concerne par exemple les procédures et suites d'opérations à effectuer pour mettre en route un appareil.

L'humain peut commettre une erreur pour diverses raisons comme le manque de concentration, la non-qualification ou la fatigue. Malgré son application et son implication, l'humain est condamné à effectuer une erreur à un moment donné si l'on se réfère à la loi des probabilités, ou plus particulièrement la loi de Murphy. Le Poka-Yoke vise ainsi à optimiser la fiabilité des produits issus du travail d'un être humain en amenant le taux d'erreur à 0. [90] D'une manière positive, le Poka-Yoke devient un dispositif permettant de n'autoriser la production que si celle-ci est bonne.

d) Les outils du management du risque

(1) *HAZOP (Analyse de risques et de sécurité de fonctionnement)*

La méthode HAZOP, acronyme pour « **HAZ**ard and **OP**erability analysis - (Analyse de risques et de sécurité de fonctionnement) » fut développée dès 1965 par la société Britannique « Imperial Chemical Industries ». Elle est alors dédiée à l'analyse des

risques des systèmes thermo-hydrauliques, mais a été depuis adaptée à différents secteurs d'activité.

Au motif que les dérives des paramètres d'une installation soient systématiques, il est primordial de maîtriser des paramètres tels que la pression, la température, le débit, etc. Cette procédure est assez semblable à celle proposée par l'AMDEC, puisqu'elle repose sur la description détaillée du fonctionnement normal d'un processus en le décomposant en un enchaînement d'opérations simples. [93, 94, 95]

Methodologie :

L'étape principale de cette méthode est alors de rechercher les écarts et les dangers possibles par rapport à l'intention de conception à l'aide de mots clés (ou « mots-guide »).

Type de déviation	Mot-guide	Signification
Négative	NE PAS FAIRE	Négation totale de l'intention de conception
Modification quantitative	PLUS	Augmentation quantitative
	MOINS	Diminution quantitative
Modification qualitative	EN PLUS DE	Modification/Diminution qualitative
	PARTIE DE	Une partie seulement de l'intention est réalisée
Substitution	INVERSE	Contraire logique de l'intention de conception
	AUTRE QUE	Remplacement total
Temps	PLUS TÔT	Relatif au temps
	PLUS TARD	Relatif au temps
Ordre séquence	AVANT	Relatif à un ordre ou une séquence
	APRÈS	Relatif à un ordre ou une séquence

Tableau 21 : Principaux mots-guides avec leur signification générale pour l'HAZOP contenu dans la norme CEI 61882 :2016 [94]

Un groupe de travail peut alors se consacrer à identifier les causes et les conséquences potentielles de chaque dérive, et à déterminer les ressources existants et/ou nécessaires permettant de détecter, de prévenir, ou de limiter les effets de ces dérives. L'équipe sélectionne les déviations plausibles issues des combinaisons, afin de débiter l'analyse des causes et conséquences potentielles de celles-ci. Par la suite elle pourra identifier les méthodes nécessaires (détection, prévention, amélioration d'actions déjà existantes etc.) et les recommandations à mettre en œuvre en cas d'apparition de la déviation.



Figure 49 : Méthodologie HAZOP

Tous les risques identifiés sont traités, et les résultats de cette analyse sont repris sous forme d'un tableau.

Date : xx/yy/zzzz								
Ligne ou équipement :								
N°	Mot-clé	Paramètre	Causes	Conséquences	Détection	Sécurités existantes	Proposition d'amélioration	
1	Ne pas faire	Froid	Plus d'alimentation	Augmentation de la température	Sensation de chaud, Thermomètre	Aucune	Installer un témoin de tension	
2			Dysfonctionnement de l'appareil					
3	Plus		Dérèglement du thermostat	Diminution de la température	Sensation de froid, Thermomètre		Afficher un panneau « que faire en cas de panne »	
4			Dysfonctionnement de l'appareil					
5	Moins		Dérèglement du thermostat	Augmentation de la température	Sensation de chaud, Thermomètre			
6			Dysfonctionnement de l'appareil					
7	Ne pas faire	Chaud	Plus d'alimentation	Diminution de la température	Sensation de froid, Thermomètre			Installer un témoin de tension
8			Dysfonctionnement de l'appareil					
9	Plus		Dérèglement du thermostat	Augmentation de la température	Sensation de chaud, Thermomètre		Afficher un panneau « que faire en cas de panne »	
10			Dysfonctionnement de l'appareil					
11	Moins		Dérèglement du thermostat	Diminution de la température	Sensation de froid, Thermomètre			
12			Dysfonctionnement de l'appareil					

Tableau 22 : Tableau d'HAZOP exemple d'un climatiseur – convecteur

L'application de la méthode HAZOP présente des similitudes avec l'application de la méthode AMDEC. Cependant, l'HAZOP mettra en évidence les dérives au niveau des installations, sans évaluation de criticité et donnera des recommandations d'élimination de la cause, l'AMDEC sera centrée sur les défaillances des composants d'un système, avec évaluation et recherche des actions correctives en fonction d'un indice de priorité des risques. [95]

(2) HACCP (Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise)

La méthode HACCP, acronyme pour « **H**azard **A**nalysis and **C**ritical **C**ontrol **P**oints - (Analyse des risques et la maîtrise des points critiques) » fut développée aux États-Unis dans les années 60 par la NASA – « National Aeronautics and Space Administration » en collaboration avec Howard E. Bauman, microbiologiste travaillant dans la société de production de nourriture « Pillsbury ».

Elle fut élaborée à l'origine pour garantir la sécurité des aliments consommés par les astronautes dans l'espace, sans pour autant détruire les produits pour les analyser. L'application principale de cette méthodologie d'organisation de l'Assurance Qualité est la maîtrise de la qualité microbiologique des produits alimentaires. [96, 97]

L'application principale de l'HACCP reste l'Assurance de la salubrité des aliments. Cela se retrouve avec la norme ISO 22000 :2018 « *Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires – Exigences pour tout organisme appartenant à la chaîne alimentaire* ». Elle s'adresse aux entreprises alimentaires (producteurs, transformateurs, distributeurs), ainsi qu'aux industries connexes (emballage, transport, nutrition animale, nettoyage, équipements, etc. [98]

Cette méthode est vouée à évaluer les dangers potentiels d'un processus (microbiologiques, chimiques, et physiques) à chaque segment de la chaîne de production et d'approvisionnement ; ainsi qu'à installer des systèmes de maîtrise centrés sur la prévention plutôt que les contrôles du produit final.

Méthodologie :

Les objectifs de la méthode HACCP sont d'identifier les risques spécifiques, déterminer les mesures à adopter, maîtriser les processus, et mettre en place des systèmes de surveillance.

Elle repose sur 12 étapes. Cinq étapes préliminaires, consacrées au recueil des informations nécessaires pour la suite ; puis sept principes essentiels qui constitueront l'application de la méthode.

Les étapes préliminaires de l'HACCP sont :

- Constitution d'une équipe de travail
- Description du produit
- Identification de l'utilisation attendue du produit

- Création d'un diagramme de fabrication avec toutes les étapes du processus
- Vérification sur place que le diagramme soit conforme à la réalité du terrain

Lorsque ces étapes préliminaires sont effectuées, les sept principes de la méthode peuvent être appliqués :

- Effectuer une analyse des risques et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus
- Déterminer les points critiques pour la maîtrise : les CCP « Points Critiques de Contrôle »
- Déterminer le ou les seuil(s) critique(s)
- Créer un système de surveillance permettant la maîtrise les CCP
- Elaborer les mesures correctives à entreprendre lorsque le système de surveillance révèle qu'un ou plusieurs CCP ne sont pas maîtrisés
- Mettre en place un système de vérification de l'efficacité de fonctionnement du système HACCP
- Constituer un dossier d'enregistrement de toutes les procédures et relevés concernant la méthode HACCP et sa mise en application.

1.

Décrire le produit

2.

Diagramme de fabrication

3. Liste							
Étape	Danger(s)	Mesures(s) de maîtrise	CCP	Limite(s) critique(s)	Procédure(s) de surveillance	Action(s) corrective(s)	Enregistrement

4.

Vérification

Tableau 23 : HACCP Exemple de Tableau de Bord

La démarche logique et systématique de la méthode HACCP était initialement appliquée au domaine de l'agroalimentaire. Elle s'est étendue peu à peu à différents secteurs, comme l'industrie chimique et pharmaceutique, dès lors qu'il est question :

- D'élaborer et d'installer un système d'hygiène pour un nouveau produit ou un nouveau procédé.
- D'examiner ou de perfectionner les dispositions préexistantes, dans une approche corrective et préventive à la fois.

C'est donc une méthode intéressante à appliquer lorsque qu'une analyse de risque a déjà été établie et qu'un audit doit être réalisé pour vérifier l'efficacité des systèmes de surveillance des points de contrôle critiques et le suivi des actions correctives. Son application est efficace pour les fabricants d'excipients ou le suivi de fabricants de substances actives qui ont déjà été audités par le commanditaire.

e) Autres outils

(1) *Méthodologie 5S*

La méthode des 5S, d'origine Japonaise, trouve son origine en 1991 lorsqu'elle est proposée par Takashi Osada dans le cadre de l'amélioration de la production au sein des sites de fabrication Toyota. Elle comporte 5 étapes à mettre en œuvre dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue, dont les termes Japonais commencent tous par la lettre S traduit dans notre alphabet Latin.

C'est avant tout une démarche qualité visant à éliminer le superflu et le gaspillage en optimisant l'organisation du lieu de travail. Cela est nécessaire à l'instauration d'une stabilité et d'une optimisation de l'efficacité d'un poste de travail, et plus généralement d'une entreprise, au quotidien. La force des 5S, est qu'elle est un outil qui s'applique dans tous les domaines d'activité et spécialités. [99]

La stabilité d'une structure repose sur la maîtrise des procédés, de l'organisation de l'espace de travail, et du soin apporté aux machines. Ces pratiques permettent d'organiser le lieu de travail de façon fonctionnelle et logique, à la fois pour l'individu mais aussi pour le collectif.

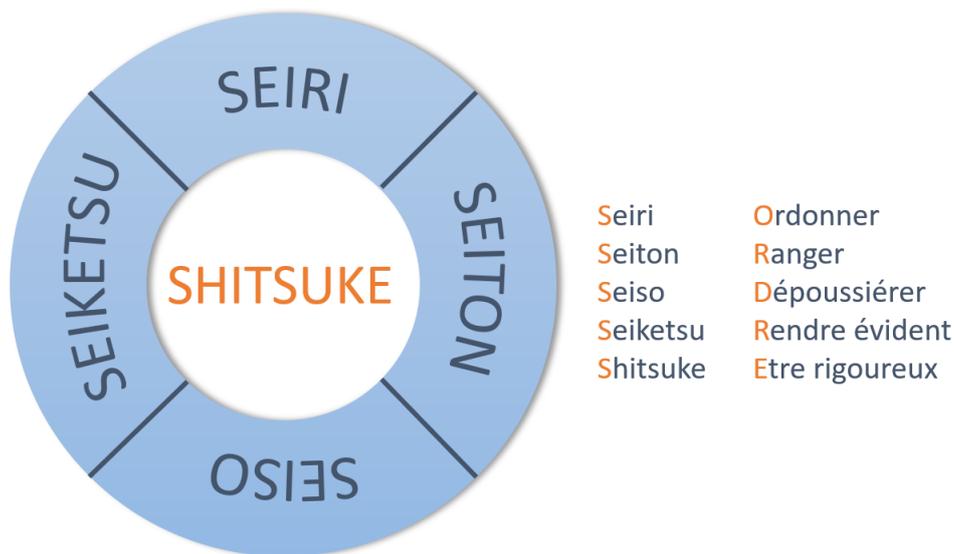


Figure 50 : 5S + Démarche associé

Son nom provient des initiales des 5 noms communs Japonais, chacune décrivant les actions à réaliser pour que la méthode soit efficace : **Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke** – qui peuvent être traduite en utilisant l’acronyme **ORDRE** par : **Ordonner, Ranger, Dépoussiérer, Rendre évident, Être rigoureux.**

Le Tableau 24 ci-dessous détaille quelles sont les objectifs à atteindre selon les actions 5S [100] :

Objectifs Tâches	Qualité	Sécurité	Environnement
Seiri Supprimer l’inutile	Supprimer les risques d’erreurs et de confusion. Travailler sur des surfaces dégagées et allégées. N’avoir au poste que le nécessaire.	Supprimer les obstacles dans les cheminements, dégager le poste, améliorer la visibilité. Réduire les risques de chutes d’objets et des personnes.	Retirer tout ce qui n’est pas utile à l’exécution du travail, mais peut présenter un risque en cas d’incendie, de fuite, etc.

<p>Seiton</p> <p>Ranger</p>	<p>Supprimer les risques d'erreurs et de confusion.</p>	<p>Identifier les dangers potentiels.</p> <p>Ranger de manière sécurisée (pas de risque de chute ni de blessure).</p>	<p>Placer les objets dans des emplacements adaptés et visibles ; bacs de rétention, armoires antidéflagrantes, etc.</p> <p>Identification des produits.</p>
<p>Seiso</p> <p>Nettoyer</p>	<p>Propreté de base pour travail de qualité.</p> <p>Prévention des défauts d'aspect.</p> <p>Remédier à toute dégradation.</p>	<p>Détection précoce et remise en état des détériorations.</p>	<p>Limiter le recours à des moyens lourds et des produits agressifs détergents, solvants, pour des nettoyages ponctuels.</p>
<p>Seiketsu</p> <p>Standardiser les règles</p>	<p>Les 5S sont intégrés dans l'ensemble des procédures et règles qui régissent le travail et ont une incidence sur sa qualité.</p>	<p>Les règles sont établies, la discipline s'applique à tous.</p>	<p>L'existence de règles réduit les comportements irresponsables et irrespectueux.</p>
<p>Shitsuke</p> <p>Suivre et progresser</p>	<p>Le maintien de la qualité des produits et prestations et celui de la qualité de l'environnement de travail sont liés.</p> <p>Le progrès continu est une exigence de l'ISO 9001.</p>	<p>La mise en place de règlements et d'exigences de plus en plus sévères sur la sécurité et le respect de l'environnement nécessite une adaptation permanente des règles et des comportements dans les entreprises.</p>	

Tableau 24 : Objectifs à atteindre selon les actions 5 S

Ce modèle peut s'appliquer à tout le personnel, la direction y compris. Voici un exemple d'application 5S illustré dans la Figure 51.

Bureau avec les 5S

Avant



Après



Figure 51 : 5S Avant- Après

Pour correctement l'utiliser, il faut définir et identifier les emplacements des éléments, ainsi que nommer une personne responsable de la zone.

Cela apporte de nombreux avantages mesurables par l'entreprise : Un gain de temps, d'espace, de sécurité, d'efficacité et de confiance ; ainsi qu'une diminution des incidents et de la détérioration du matériel.

(2) KAIZEN

Le Kaizen est le nom d'une méthode de gestion de la qualité. C'est un processus d'amélioration continue basé sur des actions concrètes, simples et peu onéreuses.

Cette dénomination est d'origine Japonaise. « Kaizen » est la combinaison de deux idéogrammes : Kai (signifiant « Changement ») et Zen (signifiant « Meilleur/Bon »). Combiner ces termes représente alors le Kaizen : c'est à dire une « amélioration continue ».

Son utilisation s'appuie sur les méthodes d'améliorations et qualité vu jusqu'ici (Roue de Deming, Ishikawa, 5S, etc..).

La philosophie de cette démarche est, lorsqu'elle est appliquée dans les entreprises, de promouvoir quotidiennement les petites améliorations à tous les niveaux, en impliquant

tous les acteurs possibles, sans le besoin d'introduire des investissements onéreux. [101]

Cette attitude consiste alors à mettre en place un ensemble de méthodes et techniques de gestion de la qualité, avec une démarche graduelle et souple, petit à petit, s'opposant à des changements abrupts où l'on fait table rase des procédures en places pour tout recommencer (ex : Méthode Kaikaku). [102]

Ce concept d'amélioration continue est utilisé pour résoudre maintes problématiques (ex : La gestion de la qualité, des flux logistiques de production et de distribution), mais n'est pas une recette ou un mode opératoire. C'est avant tout un esprit, une philosophie, pour permettre d'avoir des conditions favorables au bon fonctionnement de l'entreprise et de la production.

(3) *Matrice SWOT*

La Matrice SWOT est un outil permettant de résumer les éléments externe et interne importants d'une entreprise. La façon dont elle contrôle ses ressources internes, sources de forces et de faiblesses ; corrélé avec l'environnement, les sources d'opportunités et de menaces. [103]

SWOT est l'acronyme de « Strengthness, Weakness, Opportunities, Threats », c'est à dire « Force, Faiblesse, Opportunité, Menace ».

Cela permet le diagnostic externe et interne de la société étudiée en mettant en évidence les enjeux clés (problème de qualité, de distribution, de concurrence, etc..), et conçoit des idées pour identifier les leviers d'action et orienter sur les choix possibles.

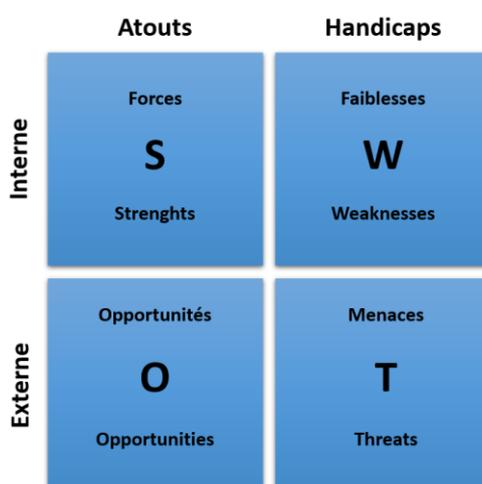


Figure 52 : SWOT

La matrice SWOT se modélise autour d'une entité ayant un marché commercial : avec un segment stratégique, une approche métier-géographique-secteur d'activité.

D'une part, un diagnostic interne concerne :

- La réglementation
- La concurrence
- L'évolution du marché
- L'évolution des métiers et des compétences
- L'environnement économique

D'autre part, un diagnostic externe concerne :

- La qualité des produits
- Le portefeuille des produits et des clients
- L'innovation
- L'évolution des résultats (croissance, rentabilité)
- Les actions commerciales

(4) Plan de Surveillance

Le plan de surveillance est un outil essentiel dans la démarche de maîtrise des processus industriels de fabrication. Il a pour objectif de garantir que la conformité est maintenue tout au long de la production en formalisant l'ensemble des dispositions établies pour surveiller les paramètres de fonctionnement d'un processus et les caractéristiques de son produit. [104]

Il permet de répertorier les caractéristiques produit/processus influentes et/ou significatives, et apporte l'assurance qu'elles sont prises en compte dans la conception du processus de fabrication.

Il se base sur les résultats de mesures des caractéristiques produites ou de mesures sur les paramètres du moyen de production pour évaluer si les caractéristiques produites sont conformes, et orienter les décisions à prendre en direct sur le site de production.

Les plans de surveillance sont élaborés pendant toutes les étapes de l'industrialisation, à partir d'estimations sur TNC (Taux de Non-Conformités) prévisionnels et des résultats de l'aptitude sur les facteurs influant sur la conformité. Toutes les caractéristiques sont mises sous surveillance mais les moyens dépendent de la confiance dans les résultats de simulation.

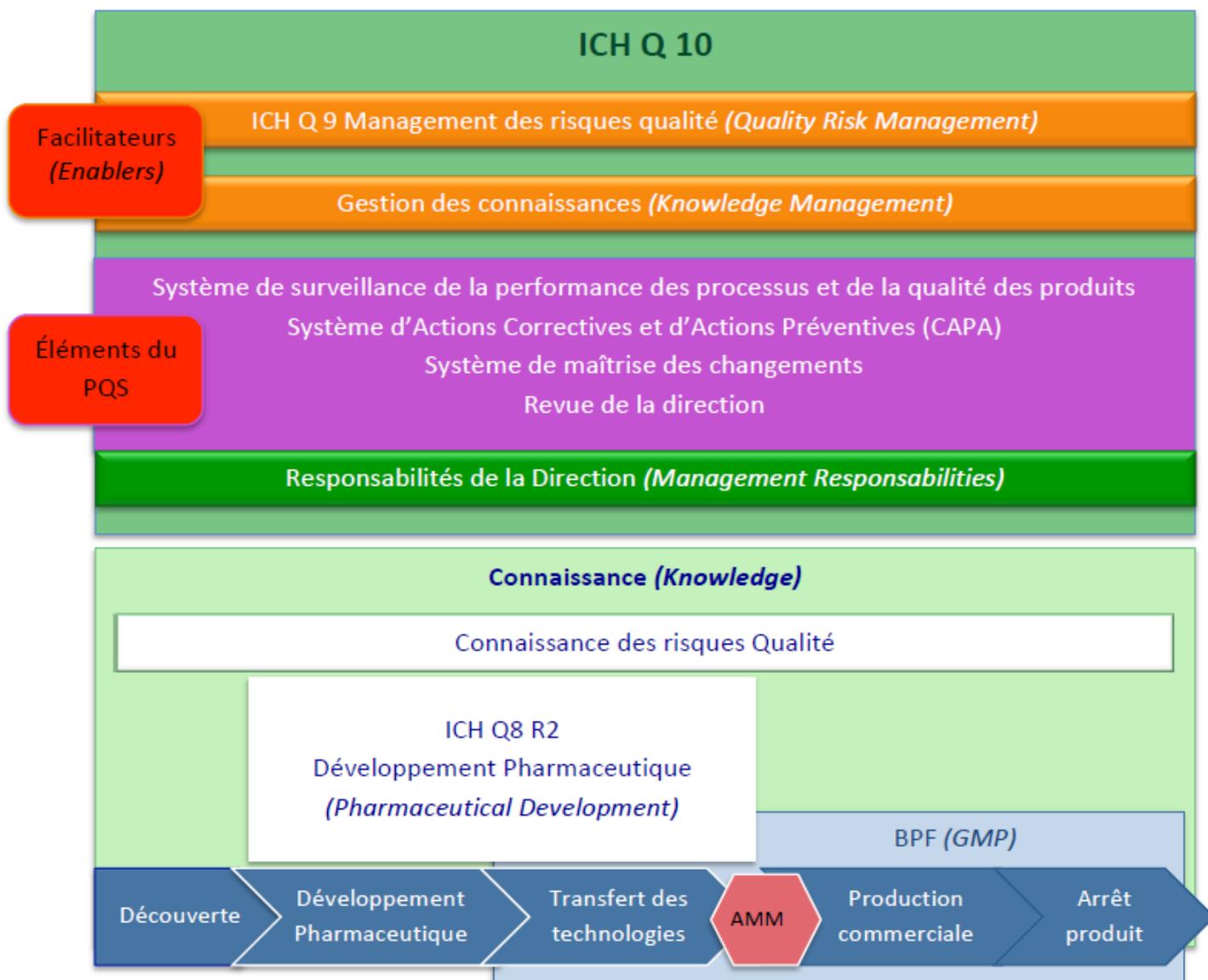
Par exemple, la simple vérification quotidienne du réglage du moyen de production suffira à garantir un TNC correct concernant certaines caractéristiques. En revanche, des mesures sur des échantillons prélevés pourront être nécessaires pour d'autres caractéristiques.

Les plans de surveillance comportent généralement trois étapes :

- Mesurer : Pour détecter les non-conformités, il est nécessaire de surveiller la production par des contrôles (produits, moyens de productions).
- Décider : Les résultats des mesures permettent de prendre des décisions. Les outils de décision utilisés sont souvent des cartes de contrôles.
- Agir : Une fois la décision prise, il faut l'appliquer. Les actions sont des réactivités, actions correctives, pour ramener la production dans les bonnes spécifications. Une fois cela effectué, il reste à mesurer l'effet réel de cette action, pour prendre à nouveau une décision et ainsi de suite.

Annexe 9

Diagramme du modèle ICH Q10



Annexe 10

Concept Paper de l'ICH Q13

Les problèmes perçus :	Le manque de directives réglementaires concernant le CM.	Cela peut rendre l'implémentation, l'approbation réglementaire, et la gestion du cycle de vie éprouvant, particulièrement pour les produits destinés à être commercialisés au niveau international.	Une directive ICH pourrait faciliter l'harmonisation internationale et pourrait réduire les obstacles à l'adoption de la technologie CM.
Le cadre :	Les petites molécules		Les Protéines Thérapeutiques
Les problèmes à résoudre :	Les définitions et concepts réglementaires liés au CM : <i>En raison des différences par rapport à la fabrication par lots, des questions nécessitent des clarifications et explications supplémentaires.</i> <i>(Définition du CM, startup/shutdown, état de contrôle, validation de process, et vérification continue des process).</i>	Approches scientifiques clés pour le CM. <i>Concernent les aspects spécifiques au CM (Conception de système dynamique, fréquence de surveillance, la détection et le retrait des matières non-conformes, traçabilité des matières, les modèles proposés, les contrôles avancés des processus)</i>	Les attentes réglementaires concernant le CM <i>Les attentes réglementaires en matière d'AMM et de changements post-approbation, l'implémentation sur site, et les systèmes qualité pharmaceutique.</i>
Les objectifs :	Saisir les principales considérations techniques et réglementaires qui favorisent l'harmonisation, y compris certains éléments BPF spécifiques au CM. <i>Examiner les approches multiples du CM, incluant approches intégrales & hybrides pour la fabrication de substances médicamenteuses et de produits pharmaceutiques.</i>	Permettre aux fabricants de médicaments d'utiliser des approches flexibles pour développer, implémenter, ou intégrer la CM en production. <i>Examiner les lignes directrices de l'ICH concernées, et la manière dont le contenu de ces lignes directrices s'applique au CM.</i>	Fournir des directives aux agences industrielles et réglementaires concernant les attentes réglementaires sur le développement, l'implémentation et l'évaluation des technologies CM.

Les problèmes attendus :	Harmoniser les définitions liées au CM
	Faire ressortir les approches scientifiques clés pour le CM
	Harmoniser les concepts réglementaires et les perspectives du CM dans les régions
Les coûts spécifiques liés à l'inaction de l'ICH	Les publications des lignes directrices/directives régionales finales avec des attentes réglementaires différentes.
	Les multiples stratégies de dépôt sont nécessaires pour se conformer aux différentes attentes réglementaires.
	Les risques et coûts accrus pour l'implémentation du CM dus aux manques de perspectives réglementaires harmonisées.
	L'incertitude causée par des réunions et consultations spéciales entre l'industrie et les législateurs pour résoudre les questions techniques et réglementaires.
	Les opportunités perdues pour les patients d'avoir un meilleur accès aux médicaments.
Le programme	Le principal objectif est une nouvelle ligne directrice qualité, l'ICH Q13, sur le CM pour les substances médicamenteuses et les produits pharmaceutiques.
	L'EWG (Expert Working Group) inclut approximativement 35 experts. Il fût anticipé un besoin de 6 réunions en face-à-face et de multiple téléconférences intermédiaires pour compléter la nouvelle ligne directrice.
	La nouvelle ligne directrice devrait prendre 3 ans pour atteindre l'étape 4, à partir de Novembre 2018 jusque Novembre 2021.
	Calendrier et événements importants : <ul style="list-style-type: none"> ➤ CP final et BP approuvé : Novembre 2018 ➤ Etape 2b : Juin 2020 ➤ Etape 4 : Novembre 2021

Annexe 11

CMA, CPP et CQA typiques des unités d'opérations pharmaceutique [141]

Table I. (continued)

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
<ul style="list-style-type: none"> Elasticity Solid form/polymorph Moisture 		
	Pan coating	
<ul style="list-style-type: none"> Tablet dimensions Tablet defects Hardness/plasticity Density Porosity Moisture content 	<ul style="list-style-type: none"> Type of pan coater (conventional or side-vented) Pan (fully perforated or partial perforated) Baffle (design, number, location) Pan load level Pan rotation speed Spray nozzle (type, quantity, pattern, configuration, spray pattern) <ul style="list-style-type: none"> Nozzle to bed distance Distance between nozzles Nozzle orientation Total preheating time Inlet air flow rate, volume, temperature, dew point Product temperature Individual nozzle spray rate Total spray rate Atomization air pressure Pattern air pressure Exhaust air temperature, air flow Total coating, curing time and drying time 	<ul style="list-style-type: none"> Coating efficiency Core tablet weight before and after preheating Moisture (gain/loss) during preheating Environmental equivalency factor Coated drug product (e.g., tablet or capsule) appearance <ul style="list-style-type: none"> % weight gain Film thickness Coating (polymer and /or color) uniformity Hardness/breaking force/Tensile strength Friability Moisture (gain/loss) during overall process Residual solvent(s) Disintegration Dissolution Tablet defects Visual attributes
	Fluid bed coating	
<ul style="list-style-type: none"> Tablet dimensions Tablet defects Hardness/plasticity Density/porosity moisture content 	<ul style="list-style-type: none"> Type of fluid bed coater Fluid bed load level Partition column diameter Partition column height Number of partition columns Air distribution plate type and size Filter type and orifice size Filter differential pressure Filter shaking interval and duration Spray nozzle (type, quantity, pattern, configuration) <ul style="list-style-type: none"> Nozzle port size Total preheating time Spray rate per nozzle Total spray rate Atomization air pressure Inlet air flow rate, volume, temperature, dew point Product temperature Exhaust air temperature, air flow Total coating, curing and drying time 	<ul style="list-style-type: none"> Coating efficiency Core tablet weight before and after preheating Moisture (gain/loss) during preheating Environmental equivalency factor Coated drug product (e.g., tablet or capsule) appearance <ul style="list-style-type: none"> % weight gain Film thickness Coating (polymer and /or color) uniformity Hardness/breaking force/tensile strength Friability Moisture (gain/loss) during overall process Residual solvent(s) Disintegration Dissolution Tablet defects Visual attributes
	Laser drilling	
<ul style="list-style-type: none"> Size/dimensions Polymer type membrane thickness 	<ul style="list-style-type: none"> Conveyor type Conveyor speed Laser power Number of pulses Type(s) of lens(es) One or two sided Number of holes 	<ul style="list-style-type: none"> Opening diameter (internal and external) Depth Shape of the opening

Table I. Typical Input Material Attributes, Process Parameters, and Quality Attributes of Pharmaceutical Unit Operations

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
	Blending/mixing	
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size • Particle size distribution • Fines/oversize • Particle shape • Bulk/tapped/true density • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Moisture content 	<ul style="list-style-type: none"> • Type and geometry of mixer • Mixer load level • Order of addition • Number of revolutions (time and speed) • Agitating bar (on/off pattern) • Discharge method • Holding time • Environment temperature and RH 	<ul style="list-style-type: none"> • Blend uniformity • Potency • Particle size • Particle size distribution • Bulk/tapped/true density • Moisture content • Flow properties • Cohesive/adhesive properties • Powder segregation • Electrostatic properties
	Size reduction/comminution	
<ul style="list-style-type: none"> • Particle/granule size • Particle/granule size distribution • Fines • Particle/granule shape • Bulk/tapped/true density • Adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph • Moisture content • Granule porosity/density 	<p>Ribbon milling</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribbon dimensions • Ribbon density • Ribbon porosity/solid fraction <p>Impact/cutting/screening mills</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mill type • Speed • Blade configuration, type, orientation • Screen size and type • Feeding rate <p>Fluid energy mill</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of grinding nozzles • Feed rate • Nozzle pressure • Classifier <p>Granule/ribbon milling</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mill type • Speed • Blade configuration, type, orientation • Screen size and type • Feeding rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Particle/granule size • Particle/granule size distribution • Particle/granule shape • Particle/granule shape factor (e.g., aspect ratio) • Particle/granule density/Porosity • Bulk/tapped/true density • Flow properties • API polymorphic form • API crystalline morphology • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/Plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity
	Wet granulation	
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size distribution • Fines/Oversize • Particle shape • Bulk/tapped/true density • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph • Moisture content 	<p>High/low shear granulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of granulator (High/low shear, top/bottom drive) • Fill level • Pregranulation mix time • Granulating liquid or solvent quantity • Impeller speed, tip speed, configuration, location, power consumption/torque • Chopper speed, configuration, location, power consumption • Spray nozzle type and location • Method of binder excipient addition (dry/wet) • Method of granulating liquid addition (spray or pump) • granulating liquid temperature • granulating liquid addition rate and time • Wet massing time (post-granulation mix time) • Bowl temperature(jacket temperature) • Product temperature • Post mixing time • Pump Type: Peristaltic, Gear type • Granulating liquid vessel (e.g., pressurized, heated) <p>Fluid bed granulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of fluid bed • Inlet air distribution plate • Spray nozzle (tip size, type/quantity/ pattern/configuration/position) • Filter type and orifice size 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint measurement (e.g., power consumption, torque, etc.) • Blend uniformity • Potency • Flow • Moisture content • Particle size and distribution • Granule size and distribution • Granule strength and uniformity • Bulk/tapped/true density • API polymorphic form • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Granule brittleness • Granule elasticity • Solid form/polymorph

Table I. (continued)

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
	<ul style="list-style-type: none"> • Fill level • Bottom screen size and type • Preheating temperature/time • Method of binder excipient addition (dry/wet) • Granulating liquid temperature • Granulating liquid quantity • Granulating liquid concentration/viscosity • Granulating liquid holding time • Granulating liquid delivery method • Granulating liquid spray rate • Inlet air, volume, temperature, dew point • Atomization air pressure • Product and filter pressure differentials • Product temperature • Exhaust air temperature, flow • Filter shaking interval and duration 	
	Drying	
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size, distribution • Fines/oversize • Particle shape • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph • Moisture content 	<p>Fluidized bed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inlet air volume, temperature, dew point • Product temperature • Exhaust air temperature, flow • Filter type and orifice size • Shaking interval and duration • Total drying time <p>Tray</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of tray dryer • Bed thickness/tray depth (depth of product per tray) • Type of drying tray liner (e.g., paper, plastic, synthetic fiber, etc.) • Quantity carts and trays per chamber • Quantity of product per tray • Drying time and temperature • Air flow • Inlet dew point <p>Vacuum/microwave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jacket temperature • Condenser temperature • Impeller speed • Bleed air volume • Vacuum pressure • Microwave power • Electric field • Energy supplied • Product temperature • Bowl and lid temperature • Total drying time 	<ul style="list-style-type: none"> • Granule size and distribution • Granule strength, uniformity • Flow • Bulk/tapped/true density • Moisture content • Residual solvents • API polymorphic form or transition • Purity profile • Moisture profile (e.g. product temperature vs. LOD) • Potency • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties
	Roller compaction/chilsonation	
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size, distribution • Fines/oversize • Particle shape • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Bulk/tapped/true density • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity 	<ul style="list-style-type: none"> • Type of roller compactor • Auger (feed screw) type/design (horizontal, vertical or angular) • Deaeration (e.g., vacuum) • Auger (feed screw) speed • Roll shape (cylindrical or interlocking). • Roll surface design (smooth, knurled, serrated, or pocketed) • Roll gap width (e.g., flexible or fixed) • Roll speed • Roll pressure 	<ul style="list-style-type: none"> • Ribbon appearance (edge attrition, splitting, lamination, color, etc.) • Ribbon thickness • Ribbon density (e.g., envelop density) • Ribbon porosity/solid fraction • Ribbon tensile strength/breaking force • Throughput rate • API polymorphic form and transition

Table I. (continued)

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
<ul style="list-style-type: none"> • Solid form/polymorph 	<ul style="list-style-type: none"> • Roller temperature • Fines recycled (yes or no, # of cycles) 	
Extrusion-Spheronization		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size, distribution • Fines/oversize • Particle shape • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Bulk/tapped/true density • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph 	<ul style="list-style-type: none"> • Type of extruder (screw or basket) • Screw length, pitch, and diameter • Screw channel depth • Screw blade configuration • Number of screws (single/dual) • Die or screen configuration (e.g., radial or axial) • Die length/diameter ratio • Roll diameter (mm) • Screen opening diameter (mm) • Screw speed (rpm) • Feeding rate (g/min) • Type and scale of spheronizer • Spheronizer load level • Plate geometry and speed • Plate groove design (spacing and pattern) • Air flow • Residence time 	<ul style="list-style-type: none"> • Extrudate • Density • Length/thickness/diameter • Moisture content • API polymorphic form and transition • Content uniformity • Throughput • Pellets after spheronization • Pellets size and distribution • Pellets shape factor (e.g. aspect ratio) • Bulk/Tapped density • Flow properties • Brittleness • Elasticity • Mechanical strength • Friability
Hot melt extrusion		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size, distribution • Fines/oversize • Particle shape • Melting point • Density • Solid form/polymorph • Moisture content 	<ul style="list-style-type: none"> • Screw design (twin/single) • Screw speed • Screw opening diameter (mm) • Solid and liquid feed rates • Feeder type/design • Feed rate • No. of zones • Zone temperatures • Chilling rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Extrudate density • Length/thickness/diameter • Polymorphic form and transition • Content uniformity • Throughput
Tabletting		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle/granule size and distribution • Fines/oversize • Particle/granule shape • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Bulk/tapped/true density • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph • Moisture 	<ul style="list-style-type: none"> • Type of press (model, geometry, number of stations) • Hopper design, height, angle, vibration • Feeder mechanism (gravity/forced feed, shape of wheels, direction of rotation, number of bars) • Feed frame type and speed • Feeder fill depth • Tooling design (e.g., dimension, score configuration, quality of the metal) • Maximum punch load • Press speed/dwell time • Precompression force • Main compression force • Punch penetration depth • Ejection force • Dwell Time 	<ul style="list-style-type: none"> • Tablet appearance • Tablet weight • Weight uniformity • Content uniformity • Hardness/tablet breaking force/tensile strength • Thickness/dimensions • Tablet porosity/density/solid fraction • Friability • Tablet defects • Moisture content • Disintegration • Dissolution
Encapsulation		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle/granule size and distribution • Fines/oversize • Particle/granule shape • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Bulk/tapped/true density • Viscoelasticity • Brittleness 	<ul style="list-style-type: none"> • Machine type • Machine fill speed • Tamping Force • No. of tamps • Auger screw design/speed • Powder bed height 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsule appearance • Weight • Weight uniformity • Content uniformity • Moisture content • Slug tensile strength • Disintegration • Dissolution

Annexe 12

Aperçu de la littérature sur la mise en œuvre des outils PAT dans la fabrication en continue pharmaceutique [21]

Table 2
Literature overview on implementation of PAT tools in continuous pharmaceutical manufacturing

Evaluated CQA	PAT tool	Interfacing	Challenges/shortcomings/problems
<u>Continuous powder streams</u>			
%API	NIR	Through sapphire window	* Bench scale test set-up differs from production scale powder hopper * Averaging was necessary for both calibration and prediction samples
<u>Continuous blending</u>			
%API	NIR	Probe above the powder, which flows on a chute	* Narrower concentration range needed to be used in order to improve the prediction of low concentration
%API	Multipoint NIR	Probe above the powder, which flows on a chute	* Probe-tip fouling * One model developed for the five probes together, which resulted in additional variance in the spectra
%API	NIR	Probe measuring at the outlet of the continuous blender	* RSD varies with bulk variations of the powder bed * Mass-flow changes influenced the PLS predictions
% Excipient	NIR	Probe measuring at the outlet of the continuous blender	* Probe fouling (overcome by cleaning with compressed air)
<u>Spray drying</u>			
Particle size distribution	Laser diffraction (Insittec)	Both in-line and at-line	* Agglomerates were not differentiated from microspheres when measuring in-line * Window fouling during in-line measurements
<u>Roller compaction</u>			
Compression	Acoustic emission	Microphone 10 cm away from the powder	* S/N is not optimal * Peak overlapping makes quantitative analysis difficult * Harmonics of machine frequencies overlap with interesting information
Capping	Acoustic emission	Microphone, isolated from surrounding structures	Similar
Breaking force	NIR	Real-time measurements	/
Particle size after milling	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	* Large differences between in-line predictions and off-line measured values * Variation due to non-ideal measurement conditions
Relative density	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Moisture content	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	* Powder by-pass created dust clouds, which confounded the relative density, tensile strength and young's modulus prediction
Tensile strength	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Young's modulus	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
%API	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Relative density	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Moisture content	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Tensile strength	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Young's modulus	NIR	Non-contact measurements, focus on mid-point of the ribbons	
Granule tablet tensile strength	NIR	Real-time measurements of the unloaded ribbons	/
Granule mean particle size	NIR	Real-time non-contact measurements, probe head situated above the ribbons	* Difficult to find a good reference method to develop PLS models predicting density. The sample area measured by the reference technique is unequal to the area measured by NIR. This causes an offset in the predictions
Ribbon density	NIR	Real-time non-contact measurements, probe head situated above the ribbons	* NIR needs chemometrics to predict moisture and ribbon density * NIR has a small penetration depth * microwave resonance sensing does not provide chemical information
Ribbon density	NIR and microwave resonance sensing	NIR: non-contact measurements, probe head situated above the ribbons	
Moisture content	NIR and microwave resonance sensing	NIR: non-contact measurements, probe head situated above the ribbons	
%API	NIR	RS: in-line with the produced ribbon	
Relative density	NIR	Use of rectangular channel, creating a constant gap between probe head and flakes	* Important to keep the distance between probe and flake constant * Different models, predicting physical characteristics needed to be constructed for each used formulation
Tensile strength	NIR	Use of rectangular channel, creating a constant gap between probe head and flakes	
Young's modulus	NIR	Use of rectangular channel, creating a constant gap between probe head and flakes	
<u>Twin screw granulation</u>			
Solid state of the API	NIR, Raman and spatial filter velocimetry	At-line static measurements, using a cuvette	* SFV probe fouling * Spectra are collected statically instead of in the product stream
Granule size (d50)	Spatial filter velocimetry	In-line, dynamic measurements under granulator outlet	
Granule size (d10, d50, d90)	High speed imaging camera	Camera installed above the powder, which flows on a chute	* Algorithm calculates the best fit ellipse, the Ferret diameter would be better for irregular shapes * High variation in d50 and d90 values hinders their use as quality characteristic

Table 2 (continued)

Evaluated CQA	PAT tool	Interfacing	Challenges/shortcomings/problems
Moisture content	NIR	In-line, implemented in the evaluation module after the dryer	* Limited amount of experiments * NIR measurements after instead of during drying
Granule size distribution	FBRM	In-line, implemented after the mill	* Probe fouling
Moisture content	NIR, Raman and photometric imaging	At-line, static measurements	* Due to fouling of the FlashSizer 3D window, the measurements needed to be performed at-line
Flowability of the granules			
Solid state of the API			
Residual moisture content	NIR and Raman	In-line, implemented in the fluid bed dryer	* Probe position did not allow measurement at the start of the drying cycle
Solid state of the API			
<u>Direct compression</u>			
%API	NIR	In-line, adjacent to the tablet ejection area	* Calibration spectra needed to be collected under the same conditions as the in-process data * Method validation according to ICH Q2, which is not optimal for spectral data
%API and excipients	NIR	In-line, in the feed frame, directly above the paddle wheel	* Lack of 'sample volume' definition and calculating the number of measured 'tablets' is challenging
%API	NIR	In-line in the tablet press, measuring each individual tablet	* Due to the large amount of data, only each 20th spectrum was taken into account
%API	NIR	Through a Plexi-glass observation window in the feed frame	* NIR predictions were influenced by the paddle wheel rotational speed

VIII. Bibliographie

- [1] Shawn Conway, Ph.D. and Daniel Bowles, Ph.D., Cambrex – “Continuous Pharmaceutical Manufacturing - Exploring the advantages of continuous over batch manufacture”, 09.11.2018, [Disponible en ligne sur : https://www.contractpharma.com/issues/2018-09-01/view_features/continuous-pharmaceutical-manufacturing]
- [2] Adriaan Linters, « Industria. Architecture industrielle en Belgique », 1986, Pierre Mardaga éditeur.
- [3] Haber F. ; Le Rossignol R. Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem. 1913, 19, 53
- [4] Vaclav Smil, Enriching the Earth: Fritz Haber, Carl Bosch, and the Transformation of World Food Production, Cambridge, The MIT Press, 2001, 358 p., poche (ISBN 978-0-262-69313-4, LCCN 00026291)
- [5] Carl Bosch, The development of the chemical high pressure method during the establishment of the new ammonia industry, Nobel Lecture, May 21, 1932
- [6] BASF, “1902-1924 / Age of Fertilizers [Disponible en ligne sur : <https://www.basf.com/global/en/who-we-are/history/chronology/1902-1924.html>]
- [7] Patrick Heffer, « Assessment of Fertilizer Use by Crop at the Global Level », p. 5, Estimates of Fertilizer Use by Crop in Selected Countries in 2006-2006/07 ('000 tonnes nutrients)
- [8] Christopher L. Burcham, “Continuous Manufacturing in Pharmaceutical Process Development and Manufacturing”, Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng. 2018. 9:253–81. The Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084355>
- [9] A. Le HIR, Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, 2009
- [10] Conference CPhI 2021. 17-18 May 2021. CPhI discover: Manufacturing Innovation: The Case for Continuous. Bikash Chatterjee, CEO, Pharmatech Associates.
- [11] S. CHATTERJEE, Ph.D., CMC Lead for QbD, “FDA Perspective on Continuous Manufacturing”, IFPAC Annual Meeting, Baltimore, January, 2012
- [12] Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, Moore CMV, Yu LX, Woodcock J. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. Journal of Pharmaceutical Innovation. 2015;10(3):191–199. <https://doi.org/10.1007/s12247-015-9215-8>.
- [13] K. Plumb, Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set, Chemical Engineering Research and Design, Volume 83, Issue 6, 2005, Pages 730-738, ISSN 0263-8762, <https://doi.org/10.1205/cherd.04359>
- [14] K. Matsunami, Takuya Nagato, Koji Hasegawa, Hirokazu Sugiyama, “A large-scale experimental comparison of batch and continuous technologies in pharmaceutical tablet manufacturing using ethenzamide”, International Journal of Pharmaceutics, Volume 559, 2019, Pages 210-219, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.028>
- [15] Hikaru G. Jolliffe, Dimitrios I. Gerogiorgis, “Process modelling and simulation for continuous pharmaceutical manufacturing of artemisinin”, Chemical Engineering Research and Design, Volume 112, 2016, Pages 310-325, ISSN 0263-8762, <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2016.02.017>

- [16] Konstantin N. Loponov, Benjamin J. Deadman, Ju Zhu, Chris Rielly, Richard G. Holdich, King Kuok (Mimi) Hii, Klaus Hellgardt, “Controlled multiphase oxidations for continuous manufacturing of fine chemicals”, *Chemical Engineering Journal*, Volume 329, 2017, Pages 220-230, ISSN 1385-8947, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.05.017>
- [17] Benjamin Martin, Hansjoerg Lehmann, Hongwei Yang, Like Chen, Xiangguang Tian, Jutta Polenk, Berthold Schenkel, “Continuous manufacturing as an enabling tool with green credentials in early-phase pharmaceutical chemistry”, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, Volume 11, 2018, Pages 27-33, ISSN 2452-2236, <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.03.005>
- [18] Samir Diab, Nikolaos Mytis, Andreas G. Boudouvis, Dimitrios I. Gerogiorgis, “Process modelling, design and technoeconomic Liquid–Liquid Extraction (LLE) optimisation for comparative evaluation of batch vs. continuous pharmaceutical manufacturing of atropine”, *Computers & Chemical Engineering*, Volume 124, 2019, Pages 28-42, ISSN 0098-1354, <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2018.12.028>
- [19] Anne-Catherine Bédard, Ashley R. Longstreet, Joshua Britton, Yuran Wang, Hideki Moriguchi, Robert W. Hicklin, William H. Green, Timothy F. Jamison, “Minimizing E-factor in the continuous-flow synthesis of diazepam and atropine”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 25, Issue 23, 2017, Pages 6233-6241, ISSN 0968-0896, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.002>
- [20] Chun Chen, H Edward Wong, Chetan T Goudar, Upstream process intensification and continuous manufacturing, *Current Opinion in Chemical Engineering*, Volume 22, 2018, Pages 191-198, ISSN 2211-3398, <https://doi.org/10.1016/j.coche.2018.10.006>
- [21] Margot Fonteyne, Jurgen Vercruyse, Fien De Leersnyder, Bernd Van Snick, Chris Vervaet, Jean Paul Remon, Thomas De Beer, “Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms”, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Volume 67, 2015, Pages 159-166, ISSN 0165-9936, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.01.011>
- [22] Horizon 2020 – EU’s research and innovation funding programme from 2014-2020 [Consulté en ligne le 30.09.2020. Disponible sur : https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020_en]
- [23] Rogério Gaspar, Buket Aksu, Et al., “Towards a European Strategy for Medicines Research (2014–2020): The EUFEPS Position Paper on Horizon 2020”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 47, Issue 5, 2012, Pages 979-987, ISSN 0928-0987, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.09.020>.
- [24] S. McLaughlin -SL Controls’ Business Development Manager - *Continuous Manufacturing vs Batch Manufacturing in the Pharmaceutical Industry* [Disponible en ligne. Consulté le 30.09.2020 sur : <https://slcontrols.com/continuous-manufacturing-vs-batch-manufacturing-in-the-pharmaceutical-industry/>]
- [25] M. Muldowney, Head of Technology and Innovation, Sterling Pharma Solutions, *Continuous vs. Batch Production*, 04.10.2018 [Disponible en ligne] [Consulté le 30.09.2020 sur : https://www.contractpharma.com/issues/2018-04-01/view_features/continuous-vs-batch-production/]
- [26] GK. General Kinematics, *How batch processing differs from continuous flow processing* [Disponible en ligne. Consulté le 30.09.2020 sur : <https://www.generalkinematics.com/blog/batch-processing-vs-continuous-flow/>]
- [27] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division on Earth and Life Studies; Board on Chemical Sciences and Technology. *Continuous Manufacturing for the*

Modernization of Pharmaceutical Production: Proceedings of a Workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Jan 30. CONTINUOUS MANUFACTURING FOR THE MODERNIZATION OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION: PROCEEDINGS OF A WORKSHOP. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540224/>

[28] K. Robinson , 2019, « Continuous manufacturing : the facts and the future. [Consulté le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Continuous_manufacturing_the_facts_and_the_future/150919]

[29] 2016. GEA Modulbloc Aseptic Filling System. [Consulté le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <https://www.gea.com/en/products/filling-packaging/aseptic-fillers/modulbloc-peracetic-acid-based-sterilization-technology.jsp>]

[29.2] 2013. GEA Continuous Manufacturing with ConsiGma®- Vertex Pharmaceuticals. [Consulté le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <https://www.gea.com/en/customer-cases/vertex-case-study.jsp>]

[30] 2018. ConsiGma® CDC 50 Completes 120-Hour Trial Run [Consulté le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <https://www.gea.com/en/stories/consigma-completes-120-hour-trial-run.jsp>]

[31] Conference CPhI 2021. 17-18 May 2021. CPhI discover: Manufacturing Innovation: The Case for Continuous. Douglas Hausner, Senior Manager, Thermo Fisher Scientific Expert in Continuous Manufacturing “Continuous solid dose development and manufacturing at Thermo Fisher Scientific”

[32] Pierre Demeulenaere, « Les normes sociales », Paris, Presses universitaires de France, 2003.

[33] DIRECTION GÉNÉRALE DES ENTREPRISES. Guide relatif au bon usage de la Normalisation dans la Réglementation - Deuxième édition [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/guides/guide-pratique-du-bon-usage-de-la-normalisation-dans-la-reglementation.pdf> > (consulté le 18 mai 2020)

[34] Frédéric Canard, Management de la qualité : vers un management durable, Gualino Editeur, 2ème édition, 2012

[35] PEYRAT, O. « Le processus de normalisation et la construction d'un consensus normatif », Annales des Mines - Responsabilité et environnement, vol. 67, no. 3, 2012, pp. 13-17.

[36] Directives ISO/CEI - partie 1 : Procédures pour les travaux techniques § 2 : Élaboration des Normes internationale, cinquièmes éditions, 2004.

[37] AFNOR, « Quelle est la différence entre normalisation et réglementation ? », [Disponible en ligne sur : <https://normalisation.afnor.org/foire-aux-questions/difference-entre-normalisation-reglementation/> (consulté le 20 mai 2020)]

[38] Bauer J., Englund R. K., Krebernik M., Mesopotamien, Späturuk-Zeit und fröhdynastische Zeit, OBO 160/1, 1999

[39] Muhs, B. (2016). The Early Dynastic Period (c. 3000–2686 BCE). In The Ancient Egyptian Economy: 3000–30 BCE (pp. 13-20).

[40] Ancestor of the West: Writing, Reasoning, and Religion in Mesopotamia, Elam, and Greece by Jean Bottéro, Clarisse Herrenschmidt & Jean-Pierre Vernant. Traduction by Teresa Lavender Fagan, 2000 (pp. 156-162)

[41] Lévy, Carlos. “Cicerón, Le Moyen Platonisme Et La Philosophie Romaine : à Propos De La Naissance Du Concept Latin De Qualitas.”, REL, 68, 1990, pp. 50-65.

- [42] Ph. MINARD, « Les formes de régulation du travail en France et en Angleterre au XVIIIe siècle : une enquête en cours », Les Cahiers de Framespa, §2, 2006
- [43] Ph. MINARD, « Réputation, normes et qualité dans l'industrie textile française au XVIIIe siècle », in Alessandro STANZIANI (éd.), La qualité des produits, XVIIIe-XXe siècles, Paris, Belin, 2003, p. 69-89.
- [44] Conseil général de Saône-et-Loire (Archives départementales), "Archives d'origine privée, petits fonds et pièces isolées (J 1 - 1149)", [J 351- Militaires.- Certificat de bonne conduite concernant Philibert Chatillon, soldat au 47e R. I. de Ligne, né à Buffières, le 23 janvier 1808 (une pièce papier)].
- [45] André Piettre. « Colbertisme & Dirigisme », Revue des Deux Mondes, octobre 1986 (pp. 48-56).
- [46] Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 [Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 – 0033]
- [47] C. Graffner, Scientific Director, Pharmaceuticals, MPA, « The EU-PAT Team and its activities », 2005
- [48] Guidance for Industry, "PAT-A-Framework-for-Innovative-Pharmaceutical-Development--Manufacturing--and-Quality-Assurance", 2004 [Disponible en ligne sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>]
- [49] Organisation Internationale de Normalisation [Disponible en ligne sur : www.iso.org/fr/ (consulté le 26.06.2020)]
- [50] ISO 9000 :2015, Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire (chap. Introduction)
- [51] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [en ligne] ; Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 – 0128 [Consulté le 02.07.2020]
- [52] Directive 2004/27/CE du parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [En ligne] ; Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0034 – 0057 [Consulté le 02.07.2020]
- [53] Le LEEM – « Les Entreprises du Médicament – Qui sommes-nous ? » [Consulté le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <https://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-qui-sommes-nous>]
- [54] G.NUIS Gouvernement – « Les entreprises du médicament (Leem) » [Consulté le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <https://gnius.esante.gouv.fr/acteurs/fiches-acteur/les-entreprises-du-medicament-leem>]
- [55] International Conference Harmonization [Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)]
- [56] Patrick Arpino. « Voici 20 ans : Perrier ou l'analyse qui fit « pschitt ! » . L'actualité chimique, mai 2010, No 341, p. 46-51.
- [57] E. Guilbaud, R. Clément, N. Jousset, C. Rougé-Maillart, O. Rodat, « Appréciation jurisprudentielle du lien de causalité dans le contentieux Distillbène : étude comparée France vs États-Unis », Médecine & Droit, Volume 2013, Issue 122, 2013, Pages 160-164, ISSN 1246-7391, <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2013.07.002>.

- [58] “Stalinton”: a Therapeutic Disaster Br Med J 1958; 1 :515 doi:10.1136/bmj.1.5069.515
- [59] W. A. MAIER, “Thalidomide Embryopathy and Limb Defects”, Arch. Dis. Childh., 1965, 40, 154.
- [60] C. Monneret, « Les héparines contaminées », Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 66, Issue 4, 2008, Pages 212-215, ISSN 0003-4509, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.07.004>.
- [61] Ingelfinger, Julie R, “Melamine and the Global Implications of Food Contamination”, Journal Article, 2008, New England Journal of Medicine, p.2745-2748, DOI: 10.1056/NEJMp0808410, New England Journal of Medicine December 25, 2008 359(26):2745
- [62] Combaz, Jacques. La pharmacopée. s.l. : Université scientifique et médicale de Grenoble, 1985.
- [63] FABRE R., DILLEMANN G. Que sais-je ? Histoire de la Pharmacie. Presses Universitaires de France, Paris, 1971 (2ème édition).
- [64] Site de l’Académie Nationale de Pharmacie (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pharmacop%C3%A9e>)
- [65] Site internet de l’ANSM (<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Nouvelle-edition-de-la-Pharmacopée-française-disponible-en-ligne-Communiqué#:~:text=Elle%20comprend%20des%20textes%20et,ceux%20de%20la%20Pharmacop%C3%A9e%20fran%C3%A7aise.>)
- [66] Geeta Tirumalai & Angela Long. United states Pharmacopoeial Convention: Respecting the past, moving confidently into the future. [En ligne] <http://www.histpharm.org/ISHPWG%20USA.pdf>.
- [67] Federal Register, “Drugs; Current Good Manufacturing, Practice in Manufacture, Processing, Packing or Holding,” Part 133, 28 FR 6385, June 20, 1963
- [68] ICH Q7 “Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredient” [Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>]
- [69] K.R Gupta, Department of Pharmaceutical Chemistry, Smt., Kamptee, India, “Analytical Quality by Design: A Mini Review”, 2017, Biomed J Sci & Tech Res, DOI: 10.26717/BJSTR.2017.01.000484
- [70] Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control [published correction appears in Pharm Res. 2008 Oct;25(10):2463]. Pharm Res. 2008;25(4):781-791. doi:10.1007/s11095-007-9511-1
- [71] ICH Q2 “Analytical Validation” & ICH Q14 « Analytical Procedure Development » [Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>]
- [72] BACHELET R., « Comment organiser et animer un brainstorming » [Disponible en ligne sur : <https://gestiondeprojet.pm/animer-un-brainstorming/>, Dernière mise à jour Avril 2013 (consulté le 15/10/2020)]
- [73] Tsutsui, William M. “W. Edwards Deming and the Origins of Quality Control in Japan.” Journal of Japanese Studies, vol. 22, no. 2, 1996, pp. 295–325, <https://doi.org/10.2307/132975>.
- [74] Edwards, Denny. “The 80/20 Rule.” Defense Transportation Journal, vol. 67, no. 5, 2011, pp. 59–59, <http://www.jstor.org/stable/44123402>.
- [75] Serrat, Olivier (2017). "The Five Whys Technique". Knowledge Solutions. pp. 307–310. doi:10.1007/978-981-10-0983-9_32. ISBN 978-981-10-0982-2.

- [76] Certification QSE - « 5 Pourquoi : Outil qualité méthode des cinq pourquoi » [Consulté le 30 Sept. 2020] Disponible en ligne sur : <https://www.certification-qse.com/5-pourquoi-outil-qualite>]
- [77] Desroches A., Leroy A., Vallee F. La gestion des risques : principes et pratiques. Paris : Lavoisier, 2007, 295 p.
- [78] Fabien Lepoivre [2005] Le Benchmarking (Analyse comparative) - Concept et méthodologie [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : https://www.performance-publique.budget.gouv.fr/sites/performance_publique/files/files/documents/performance/contrôle_gestion/analyse_comparative/concepts_et_methodologie/Guide_methodologique_benchmarking_Nevaoconseil_2005.pdf]
- [79] EVANS A., « Le Benchmarking et notion de Best Practice » [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : http://erwan.neau.free.fr/innovation_benchmarking.htm D'après A. Evans, "Why you should Benchmark - Your Way to Business Best Practice"]
- [80] PrevInfo, «Prévention des Risques », Le QQQQCP [Disponible en ligne sur : <https://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=52>]
- [81] BENTALAB S. La méthode QQQQCCP, un outil d'analyse simple et performant | Qualiblog | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 24 janv. 2017. Disponible en ligne sur: <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqqqccp-outil-analyse-simple-et-performant/>]
- [82] Laurent GRANGER – Construire et utiliser une Matrice de décision [En ligne] [Consulté le 20 Août 2021, Disponible en ligne sur : <https://www.manager-go.com/efficacite-professionnelle/dossiers-methodes/construction-d-une-matrice-de-decision>]
- [83] « Résoudre les problèmes avec la méthode 8D » [Dernière maj le 19 Août 2018] [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/dossiers-methodes/la-methode-8d>]
- [84] « La méthode 8D, ou comment résoudre efficacement vos problèmes ! » [Dernière maj le 13 Dec. 2012] [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-8d-ou-comment-resoudre-efficacement-vos-problemes>]
- [85] Qualité Online, « Dossier AMDEC Processus », consulté le 20 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : www.qualiteonline.com/dossier-18-amdec-processus.html
- [86] AMDEC – « Mettre en place une démarche qualité » [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/amdec>]
- [87] Sector. Etude sur l'expérimentation d'outils d'évaluation de risques industriels [Internet]. [Cité 19 Oct 2016, Disponible en ligne sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_dec05.pdf]
- [88] BAZIN H. « La méthode AMDEC » bazin-conseil. 2013 [cité 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <http://bazin-conseil.fr/amdec.html>]
- [89] Logique Conseil- Recherches, Informations, Etudes & Conseils – Poka-Yoke : détrompeurs, systèmes anti-erreur. [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/Poka-Yoke.htm>]
- [90] Poka-Yoke – Lean Six Sigma France – Ldm cc [Consulté le 20 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <https://leansixsigmafrance.com/blog/poka-yoke/>] Dernière maj le 17.05.2016
- [91] STATISTICA. Cartes de Contrôle Qualité : Un Outil Essentiel de la Maîtrise Statistique des Procédés et de la méthodologie Six Sigma [consulté le 30 sept 2020, Disponible en ligne sur : <http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/cartes-de-contrôle-qualite/cartes-de-contrôle-qualite.php#.YS9lyY4zZPY>]

- [92] Chopra V, Bairagi M, Trivedi P, Nagar M. A Case Study: Application of Statistical Process Control Tool for Determining Process Capability and Sigma Level. PDA JPharm Sci Technol 2012;66:98–115. doi:10.5731/pdajpst.2012.00807.
- [93] Méthodes HAZOP et What if – [Consulté le 30 Sept 2020, Disponible en ligne sur : <https://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=38>]
- [94] CEI 61882:2016 - Études de danger et d'exploitabilité (études HAZOP) - Guide d'application. [Consulté le 30 Sept 2020. Disponible en ligne sur : <https://www.boutique.afnor.org/norme/cei-618822016/etudes-de-danger-et-d-exploitabilite-etudes-hazop-guide-dapplication/article/856852/xs127547>]
- [95] Jean-François Takvorian. Fiche outil : La méthode HAZOP d'analyse des risques - Infoqualité. [Consulté le 30 Sept 2020. Disponible en ligne sur : <https://www.infoqualite.fr/fiche-outil-la-methode-hazop-danalyse-des-risques/>]
- [96] Bauman H.E. (1995) The origin and concept of HACCP. In: Pearson A.M., Dutson T.R. (eds) HACCP in Meat, Poultry, and Fish Processing. Advances in Meat Research, vol 10. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2149-5_1
- [97] HACCP : méthode universelle pour la sécurité des aliments -FORMULAIRES ET OUTILS QUALITÉ - I-50-402 - 08/09/2015 [Consulté le 30 Sept 2020, Disponible en ligne sur : <https://bivi.afnor.org/notice-details/lhaccp-methode-universelle-pour-la-securite-des-aliments/1297492>]
- [98] Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 22000:2018(fr), Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires — Exigences pour tout organisme appartenant à la chaîne alimentaire. [Consulté le 30 Sept 2020. Disponible en ligne sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22000:ed-2:v1:fr>]
- [99] Demetrescoux, Radu. « Outil 5. Les 5 S », , La boîte à outils du Lean. sous la direction de Demetrescoux Radu. Dunod, 2019, pp. 26-29., Disponible en ligne sur : <https://www.cairn.info/la-boite-a-outils-du-lean--9782100791422.htm> (Consulté le 30 Sept. 2020)
- [100] Certification QSE –« le 5S, Méthode 5S : Serie Seiton Seiso Seiketsu Shitsuke » Disponible en ligne sur : <https://www.certification-qse.com/le-5s-methode-5s-seiri-seiton-seiso-seiketsu-shitsuke/> (Consulté le 30 Sept 2020)
- [101] LEANPRODUCTION - Learn the Art & Science of Manufacturing Improvement from VORNE [Consulté le 30 Sept 2020, Disponible en ligne sur : <https://www.leanproduction.com/kaizen/>]
- [102] Hohmann C. Kaizen Amélioration continue. 2017. [En ligne] [Consulté le 30 Sept 2020] Disponible sur : <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/lean-management/289-kaizen-amelioration-continue>
- [103] Selmer, Caroline. « Outil 26. La matrice SWOT », *La boîte à outils du contrôle de gestion*. sous la direction de Selmer Caroline. Dunod, 2019, pp. 102-103.
- [104] Corniere A. - Prensier J.L.. « Les plans de surveillance – La maîtrise prévisionnelle des prestations dans l'industrialisation » - [Consulté le 30 Sept. 2020, Disponible en ligne sur : <https://eduscol.education.fr/sti/sites/eduscol.education.fr.sti/files/ressources/pedagogiques/7295/7295-annexe-les-plans-de-surveillance-ensps.pdf>]
- [105] BEAUVALLET G. Glossaire du Lean (consulté le 30/09/2020). Disponible à partir de URL : <http://www.lean.enst.fr/wiki/bin/view/Lean/GlossaireLean> (Dernière mise à jour : 04/05/2006)

- [106] Sali, Mustapha. « VII. Le Lean dans l'industrie manufacturière : évolutions et nouveaux enjeux », Dauphine Recherches en Management éd., L'état des entreprises 2015. La Découverte, 2015, pp. 87-102.
- [107] Drew J., McCallum B., Roggenhofer S. (2004) The Lean Operating System. In: Journey to Lean. Palgrave Macmillan, London. DOI : 10.1007/978-1-4039-4841-0_3
- [108] Drew J., McCallum B., Roggenhofer S. (2004) The Essence of Lean. In: Journey to Lean. Palgrave Macmillan, London. DOI : 10.1007/978-1-4039-4841-0_2
- [109] Womack, James P., Daniel T. Jones, Daniel Roos (1990) The Machine That Changed The World ISBN 978-0060974176
- [110] BALLE M.& BEAUVALLET G. - Le Modèle Toyota en France – 10/2006 [consulté le 30/09/2020. Disponible en ligne sur : <http://www.lean.enst.fr/wiki/pub/Lean/LesPublications/PrefaceModeleToyota.pdf>] Dernière mise à jour : 16/06/2015
- [111] US Food and Drug Administration, Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach, September 2004.
- [112] Lean Manufacturing practice in cGMP environment, Oct 1, 2006, Anne Greene, Dermot O'Rourke, Pharmaceutical Technology Europe, Vol 18, Issue 10
- [113] The Council for Six Sigma Certification, Six Sigma: A Complete Step-by-Step Guide, juillet 2018, 829 p. (ISBN 978-1732592650), p. 8, 25, 27,.
- [114] JB. Gilliot, Zoom methode six sigma [En ligne] [Consulté en ligne le 30.09.2020] [Disponible en ligne sur : <https://www.bpms.info/zoom-methode-six-sigma/>]
- [115] H. Bazin. Conseil et formation, 6-sigma. [Consulté en ligne le 30.09.2020] [Dernière maj le 14.06.2020] [Disponible en ligne sur : <http://bazin-conseil.fr/sixsigma.html>]
- [116] A. Berger – Thésame-innovation – JITEC : « Six Sigma Un échelon en plus dans la productivité ? »
- [117] Wheat, Barbara; Partners, Publishing (2001). Leaning into Six Sigma: The Path to Integration of Lean Enterprise and Six Sigma. Boulder City, Colorado. ISBN 978-0971249103.
- [118] Le Lean six sigma, portrait d'un chassé-croisé. Evolution du Lean Six Sigma : [Consulté en ligne le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <https://opex.lu/le-lean-six-sigma-un-peu-dhistoire/>]
- [119] Murry. B. Vous dites lean, 6 sigma, lean 6 sigma [Consulté en ligne le 30.09.2020. Disponible en ligne sur : <http://www.qualiteonline.com/dossier-55-vous-dites-lean-6-sigma-lean-6-sigma.html>]
- [120] Volck. N. (2009)- Déployer et exploiter Lean Six Sigma – Chapitre : Lean Six Sigma - Origines, spécificités et enjeux (ISBN : 2212543344)
- [121] Pavlovic. K, Bozanic. V (2010) - Lean and Six Sigma Concepts – Application in Pharmaceutical Industry – 4th International Quality Conference, Center for Quality, Faculty of Mechanical Engineering, University of Kragujevac
- [122] ICH, M4 : The Common Technical Document. Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)
- [123] ICH, Q9 « Quality Risk Management » Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)

- [124] ICH, Q10 « Pharmaceutical Quality System » Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)
- [125] ICH, Q11 « Development and Manufacture of Drug Substance » Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)
- [126] ICH, Q12 « Lifecycle Management » Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)
- [127] ICH, Q13 « Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products » Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)
- [128] Yoshihiro Matsuda, Ph.D, [Update on ICH Q13 - Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products] - December 9, 2020
- [129] ICH Q14 « Analytical Procedure Development » [Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)]
- [130] Glo. J. Pharm. All. Sci., Volume 1 (Issue 6), November – December 2020 ; Article No. 01, Pages : 1-6.
- [131] AV Ganorkar, KR Gupta. Analytical Quality by Design: A Mini Review. Biomed J Sci & Tech Res 1(6)- 2017. BJSTR.
- [132] European Medicines Agency, “Quality by Design” [Disponible en ligne sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design>]
- [133] Kourtis, Theodora. “The Process Analytical Technology initiative and multivariate process analysis, monitoring and control.” Analytical and bioanalytical chemistry vol. 384,5 (2006): 1043-8. doi:10.1007/s00216-006-0303-y
- [134] Simon, Levente L. et al. “Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review.” Organic Process Research & Development 19.1 (2015): 3–62. Web. dx.doi.org/10.1021/op500261y
- [135] Specification of Drug Substances and Products (Second Edition) - Development and Validation of Analytical Methods - 2020, Pages 149-173 - Specification of Drug Substances and Products - Chapter 7 - Process analytical technology
- [136] MALI A. S., JAGTAP M., KAREKAR P., MARUŠKA A. « A brief review on Process Analytical Technology (PAT) ». Int. J. Curr. Pharm. Res. 2016. Vol. 8, n°1, p. 10-15.
- [137] PARTICLE SCIENCE. « Process Analytical Technology (PAT) ». 2012. Vol. 7,. Disponible sur : < http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB7-Process-Analytical-Technology.pdf > (consulté le 22 octobre 2017)
- [138] Pharmacopée Européenne 10.2 – 5.25. Contrôle Analytique des Procédés [Disponible en ligne sur : <https://www.edqm.eu/fr/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition->]
- [139] J. Maguire Ph.D., D. Peng Ph.D., OPF, OPQ/CDER/FDA, “How to Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters”, 2015
- [140] FDA, “Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms”, April 2012 [Disponible en ligne sur : <https://www.fda.gov/media/83664/download>]
- [141] Yu, Lawrence X et al. “Understanding pharmaceutical quality by design.” The AAPS journal vol. 16,4 (2014): 771-83. doi:10.1208/s12248-014-9598-3

- [142] Yu, Lawrence X. "Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control." *Pharmaceutical research* vol. 25,4 (2008): 781-91.
doi:10.1007/s11095-007-9511-1
- [143] T. Lundstedt, Et al., "Experimental design and optimization", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, Volume 42, Issues 1–2, 1998, Pages 3-40, ISSN 0169-7439,
[https://doi.org/10.1016/S0169-7439\(98\)00065-3](https://doi.org/10.1016/S0169-7439(98)00065-3).
- [144] ICH Q8 (R2) « Pharmaceutical Development » [Disponible en ligne sur :
<https://www.ich.org/> (consulté le 04.05.2021)]
- [145] M. Rahman, "Pharmaceutical QbD : Omnipresence in the product development lifecycle", *European Pharmaceutical Review*, 2017 [Disponible en ligne sur :
<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/77392/pharmaceutical-qbd-omnipresence-in-the-product-development-lifecycle>]
- [146] Bakeev K, "Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries", Wiley, 2010,
<https://doi.org/10.1002/9780470689592>
- [147] Lawrence X Yu, Robert A Lionberger, Andre S Raw, Rosario D'Costa, Huiquan Wu, Ajaz S Hussain, "Applications of process analytical technology to crystallization processes", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 56, Issue 3, 2004, Pages 349-369, ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.012>
- [148] M. Jamrógiewicz, "Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 66, 2012, Pages 1-10, ISSN 0731-7085, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.03.009>
- [149] Esteve Agelet, Lidia & Hurburgh, Charles., "A Tutorial on Near Infrared Spectroscopy and Its Calibration. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*", 2010, DOI: 10.1080/10408347.2010.515468.
- [150] P. Roychoudhury, R. O'Kennedy, B. McNeil, L.M. Harvey - *Anal. Chim. Acta*, 590 (2007), pp. 110-117
- [151] G. Reich - *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, 57 (2005), pp. 1109-1143
- [152] EMEA, "Guideline on the use of near-infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations", *European Medicines Agency*, London, 16 (2009) 1–30.
- [153] ICH Q2 "Analytical Validation" & ICH Q14 "Analytical Procedure Development" [Disponible en ligne sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>]
- [154] *Biomedical Applications of Synchrotron Infrared Microspectroscopy: A Practical Approach* (2010)
- [155] C. M. Riley, T. Rosanske, G. Reid, "Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods", 2020, <https://doi.org/10.1016/C2018-0-00966-4>
- [156] Page T, Dubina H, Fillipi G, Guidat R, Patnaik S, Poechlauer P, Shering P, Guin M, Jonston C. Equipment and analytical companies meeting continuous challenges May 20-21, 2014 Continuous manufacturing symposium, *J Pharm Sci.* 2015;104: 821-831.
- [157] Baxendale IR, Braatz RD, Hodnett BK, Jensen KF, Johnson MD, Sharratt P, Sherlock J-P, Florence AJ. Achieving continuous manufacturing: Technologies and approaches for synthesis, workup and isolation of drug substance May 20-21, 2014 Continuous manufacturing symposium. *J Pharm Sci.* 2015;104:781-791.

- [158] Conference CPhI 2021. 17-18 May 2021. CPhI discover: Manufacturing Innovation: The Case for Continuous. Douglas Hausner, Senior Manager, Thermo Fisher Scientific Expert in Continuous Manufacturing “Continuous solid dose development and manufacturing at Thermo Fisher Scientific”
- [159] Conference CPhI 2021. 17-18 May 2021. CPhI discover: Manufacturing Innovation: The Case for Continuous. Bikash Chatterjee, CEO, Pharmatech Associates.
- [160] Conference CPhI 2021. 17-18 May 2021. CPhI discover: Manufacturing Innovation: The Case for Continuous. Douglas Hausner, Senior Manager, Thermo Fisher Scientific Expert in Continuous Manufacturing “Continuous solid dose development and manufacturing at Thermo Fisher Scientific”
- [161] Sterility Tests USP <71>, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.
- [162] FDA. Guidance for Industry: Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Process, 2010. [Disponible en ligne sur : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm072180.pdf>]
- [163] EMEA. Note for Guidance on Parametric Release, 2001. [Disponible en ligne sur : https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidanceparametric-release_en.pdf]
- [164] C. M. Riley, T. Rosanske, G. Reid, “Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods”, 2020, <https://doi.org/10.1016/C2018-0-00966-4>
- [165] Daniel J. Goodwin, Sander van den Ban, Mike Denham, Ian Barylski, “Real time release testing of tablet content and content uniformity”, International Journal of Pharmaceutics, Volume 537, Issues 1–2, 2018, Pages 183-192, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.011>
- [166] S. CHATTERJEE, Ph.D., CMC Lead for QbD, “*FDA Perspective on Continuous Manufacturing*”, IFPAC Annual Meeting, Baltimore, January, 2012
- [167] GEA, Consigma® 4.0 from GEA makes continuous manufacturing technology available to all, 2020; [Disponible en ligne sur : <https://www.gea.com/en/news/trade-press/2020/gea-consigma-4.0.jsp>]
- [168] Conference CPhI 2021. 17-18 May 2021. CPhI discover: Manufacturing Innovation: The Case for Continuous. Bikash Chatterjee, CEO, Pharmatech Associates.
- [169] Mabel E. Ellerker, Samir Diab, Dimitrios I. Gerogiorgis, A multiparametric analysis of molecular complexities vs. economic data towards the continuous pharmaceutical manufacturing (CPM) of antibiotics, Editor(s): Anton Friedl, Jiří J. Klemeš, Stefan Radl, Petar S. Varbanov, Thomas Wallek, Computer Aided Chemical Engineering, Elsevier, Volume 43, 2018, Pages 1093-1098, ISSN 1570-7946, ISBN 9780444642356, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64235-6.50191-1>
- [170] B. Switchtenberg, “Moving Beyond the Batch”, Pharma manufacturing, 2008, [Disponible en ligne sur : <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2008/010/>]
- [171] GlobalData Healthcare, “Continuous manufacturing: could 2021 be year of the first biologic approval?”, 2020, [Disponible en ligne sur : <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/continuous-manufacturing-of-biologics-2020/>]
- [172] Lewin, John J 3rd et al. “Pharmacy on demand: New technologies to enable miniaturized and mobile drug manufacturing.” American journal of health-system pharmacy : AJHP : official

journal of the American Society of Health-System Pharmacists vol. 73,2 (2016): 45-54.
doi:10.2146/ajhp150639

[173] Ingrid Maes, Siemens Headquarter Competence Centre Pharma, "PAT and ROI, A holistic approach", [Disponible en ligne sur :

<https://www.pharmafocusasia.com/manufacturing/pat-return-investment>]

[174] Sankaranarayanan, S., Likoza, B. & Navia, R. Real-time Particle Size Analysis Using the Focused Beam Reflectance Measurement Probe for In Situ Fabrication of Polyacrylamide–Filler Composite Materials. *Sci Rep* 9, 10126 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46451-x>

[175] K. Pandalaneni, J.K. Amamcharla, Focused beam reflectance measurement as a tool for in situ monitoring of the lactose crystallization process, *Journal of Dairy Science*, Volume 99, Issue 7, 2016, Pages 5244-5253, ISSN 0022-0302, <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10643>

[176] Iuma, Arne & Höpfner, Tim & Lindner, Patrick & Rehbock, Christoph & Beutel, Sascha & Riechers, Daniel & Hitzmann, Bernd & Scheper, Thomas. (2010). In-situ imaging sensors for bioprocess monitoring: State of the art. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 398. 2429-38. 10.1007/s00216-010-4181-y.

[177] Zidan, Ahmed S et al. "Online monitoring of PLGA microparticles formation using Lasentec focused beam reflectance (FBRM) and particle video microscope (PVM)." *The AAPS journal* vol. 12,3 (2010): 254-62. doi:10.1208/s12248-010-9184-2

[178] Cremers, D., & Radziemski, L. (2006). History and fundamentals of LIBS. In A. Miziolek, V. Palleschi, & I. Schechter (Eds.), *Laser Induced Breakdown Spectroscopy* (pp. 1-39). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511541261.002

[179] Maria Markiewicz-Keszycska, Xavier Cama-Moncunill, Maria P. Casado-Gavaldà, Yash Dixit, Raquel Cama-Moncunill, Patrick J. Cullen, Carl Sullivan, Laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) for food analysis: A review, *Trends in Food Science & Technology*, Volume 65, 2017, Pages 80-93, ISSN 0924-2244, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.05.005>

[180] Sonia M. Razavi, Gerardo Callegari, German Drazer, Alberto M. Cuitiño, Toward predicting tensile strength of pharmaceutical tablets by ultrasound measurement in continuous manufacturing, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 507, Issues 1–2, 2016, Pages 83-89, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.064>

[181] De Clercq, B., Lant, P.A., Vanrolleghem, P.A., 2004. Focused beam reflectance technique for in situ particle sizing in wastewater treatment settling tanks. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 79, 610–618.

[182] Jari T.T. Leskinen, Simo-Pekka Simonaho, Mikko Hakulinen, Jarkko Ketolainen, In-line ultrasound measurement system for detecting tablet integrity, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 400, Issues 1–2, 2010, Pages 104-113, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.08.038>

SERMENT DE GALIEN



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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : HAMRIT

Prénom : Aurelien

Titre de la thèse : CONTINUOUS MANUFACTURING : PAT (PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGIES) DANS LA FABRICATION CONTINUE DES FORMES SECHES EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Mots-clés : Fabrication Continue, Process Analytical Technology, Industrie Pharmaceutique, Contrôle Qualité, Assurance Qualité, Qualité par la Conception, ICH Q13, Lean Six Sigma, Bonnes Pratiques de Fabrication, Granulation, Compression

Résumé :

L'industrie pharmaceutique évolue. Les instances réglementaires s'organisent afin de proposer un cadre et des bonnes pratiques aux nouvelles méthodes de fabrication pharmaceutiques.

La fabrication continue et les technologies d'analyses des procédés en font partis. Ce sont de nouvelles technologies à usage pharmaceutique. A l'aide de la Qualité par la Conception et des nouvelles lignes directrices ICH Q13, le développement et l'implémentation du CM et du PAT semble être l'avenir de l'industrie.

Membres du jury :

Président : Monsieur Youness KARROUT, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Université (MCU), Habilitation à Diriger des Recherches (HDR), Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Mohamed SKIBA, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Université (MCU), Habilitation à Diriger des Recherches (HDR), Faculté de Pharmacie de Rouen

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Arthur TROIVAUX, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Industriel chez Sanofi Pasteur – Val de Reuil