



**HAL**  
open science

# Implémentation de nouveaux poinçons en compression suite à des problèmes d'épaisseur en conditionnement

Thomas Arnold

► **To cite this version:**

Thomas Arnold. Implémentation de nouveaux poinçons en compression suite à des problèmes d'épaisseur en conditionnement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02354091

**HAL Id: dumas-02354091**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02354091>**

Submitted on 7 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 13 Septembre 2019

par

**Thomas ARNOLD**

# IMPLÉMENTATION DE NOUVEAUX POINÇONS EN COMPRESSION SUITE À DES PROBLÈMES D'ÉPAISSEUR EN CONDITIONNEMENT

Directeur de thèse : **Mr Ghislain GARRAIT**

**Jury :**

Président : **Mr Ghislain GARRAIT**

Maître de conférences

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mr Eric BEYSSAC**

Maître de conférences,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Catherine PERDEREAU**

Docteur en Pharmacie, Merck Santé



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 13 Septembre 2019

par

**Thomas ARNOLD**

# IMPLÉMENTATION DE NOUVEAUX POINÇONS EN COMPRESSION SUITE À DES PROBLÈMES D'ÉPAISSEUR EN CONDITIONNEMENT

Directeur de thèse : **Mr Ghislain GARRAIT**

**Jury :**

Président : **Mr Ghislain GARRAIT**

Maître de conférences

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mr Eric BEYSSAC**

Maître de conférences,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Catherine PERDEREAU**

Docteur en Pharmacie, Merck Santé

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de cette Thèse et à sa rédaction, et plus globalement, qui m'ont apporté de l'aide tout au long de ces études.

Tout d'abord, je souhaite remercier mes professeurs Ghislain GARRAIT, Président de jury et Eric BEYSSAC, membre du jury de cette Thèse, pour leurs conseils et leur accompagnement tout au long de cette étape scolaire finale.

Je tiens également à remercier chaleureusement ma maître d'apprentissage chez MERCK et membre du jury de cette Thèse Catherine PERDEREAU, ainsi que mon manager Grégory BETUEL, pour leurs implications dans ce travail, leurs enseignements et leur compréhension.

Je remercie également l'entreprise MERCK Semoy et particulièrement le service Pharma Technology, pour son accueil et sa bienveillance durant mon année d'alternance de fin d'études.

Je tiens à remercier avec une attention particulière mes parents et beaux-parents, mes frères Lionel, Benjamin, Andy, ma sœur Margaux, Eliott et Morgane, toutes et tous véritables soutiens moraux et guides dans ma vie étudiante, mais surtout personnelle.

Enfin, je remercie plus largement et massivement tous ceux qui m'ont soutenu sous n'importe quelle forme et vu évoluer depuis le concours PACES et tout au long de ces études de Pharmacie, ceux de ma terre natale comme d'adoption. Merci pour votre présence dans ma vie.

Et à ceux qui nous ont quittés, parfois bien trop tôt.

## RESUME

Cette Thèse présente dans un premier temps un aspect théorique de la compression. En commençant par des généralités sur la forme pharmaceutique du comprimé, celle-ci s'attarde par la suite sur la phase de compression dans sa globalité ainsi que sur son outillage pour mieux en comprendre le fonctionnement et ses enjeux. Elle détaille les différents contrôles qualité réalisés sur cette forme, afin d'en assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Dans un deuxième temps, un cas concret retrouvé en phase de compression y est également développé. L'amélioration des procédés occupe une place de choix en production : elle permet de répondre à ces problématiques en opérant un changement dans le procédé existant, en vue d'en faciliter l'exécution ou d'en améliorer les résultats. Dans ce cadre-là, l'implémentation de nouveaux poinçons de compression a été décidée pour pallier des problèmes d'épaisseurs d'une référence impactant le conditionnement. La démarche de validation de procédé ayant permis la mise en place de ce changement est développée, ainsi que les contrôles et les analyses associés.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
GENERALITES ET ASPECTS THEORIQUES.....	2
1. Définition du comprimé .....	2
1.1 Qu'est-ce qu'un comprimé ?.....	2
1.2 Composition d'un comprimé .....	4
1.2.1 La substance active.....	4
1.2.2 Les excipients.....	5
2. Méthodes d'obtention d'un comprimé .....	7
2.1 La granulation .....	8
2.1.1 Granulation par voie sèche.....	8
2.1.2 Granulation par voie humide.....	9
2.1.2.1 Le mélangeur/granulateur à haut taux de cisaillement (high shear mixer).....	9
2.1.2.2 Le mélangeur en lit d'air fluidisé .....	10
2.1.3 Caractéristiques du grain à comprimer .....	11
2.2 La compression .....	11
2.2.1 La compression directe.....	12
2.2.2 La compression après granulation .....	12
2.2.2.1 Les presses et l'outillage de compression .....	12
2.2.2.2 Cycle de compression.....	15
2.2.2.3 Physique de compression.....	16
2.2.2.4 Paramètres de compression.....	18
2.2.2.5 Défaut de fabrication des comprimés .....	19
3. Les contrôles qualités du comprimé.....	20
3.1 Uniformité de masse (Ph. Eur. 2.9.5) .....	21
3.2 Résistance à la rupture (Ph Eur. 2.9.8) .....	21
3.3 Epaisseur.....	22
3.4 Friabilité (Ph. Eur. 2.9.7).....	22
3.5 Contrôle d'aspect visuel .....	22
3.6 Uniformité de teneur (Ph. Eur. 2.9.6).....	23
3.7 Test de désagrégation (Ph. Eur. 2.9.1).....	23
3.8 Test de dissolution (Ph. Eur. 2.9.3) .....	24

3.9	Contrôle qualité microbiologique (Ph. Eur. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4)	24
	CAS PRATIQUE : VALIDATION DE PROCÉDE EN COMPRESSION	25
1.	Business Case / Contexte	25
1.1	Constat	25
1.2	Options envisageables	27
2.	Déroulement des essais	30
2.1	Production du lot	30
2.1.1	Profils de comprimabilité	30
2.1.2	Paramètres utilisés	33
2.2	Analyse des résultats	34
2.2.1	Résultats complémentaires des profils de comprimabilité	34
2.2.1.1	Friabilité (contrôles supplémentaires)	34
2.2.1.2	Dissolution (contrôles supplémentaires)	34
2.2.1.3	Uniformité de teneur (contrôles supplémentaires)	36
2.2.2	Résultats en cours de production	36
2.2.2.1	Epaisseurs (IPC)	37
2.2.2.2	Résistance à la rupture (IPC)	39
2.2.2.3	Uniformité de masses selon les spécifications internes et masse moyenne (IPC)	41
2.2.2.4	Contrôle d'aspect visuel en cours de production (IPC)	42
2.2.2.5	Contrôle d'aspect visuel en fin de production (IPC)	43
2.3	Conditionnement	43
2.4	Conclusions générales	45
3.	Déroulement de la validation	46
3.1	Réunion d'ouverture et Change Control (CC)	48
3.2	Rédaction de l'analyse de risque et du protocole	49
3.3	Production des lots et analyses des résultats	53
3.3.1	Planification	53
3.3.2	Granulation	53
3.3.2.1	Taux d'humidité après séchage (IPC)	53
3.3.2.2	Profils de comprimabilité	54
3.3.2.3	Synthèse des 4 lots	80
3.3.3	Compression des lots	89
3.3.3.1	Aspect visuel du grain (IPC)	90

3.3.3.2	Masse moyenne et uniformité de masse (IPC).....	90
3.3.3.3	Epaisseurs (IPC) .....	96
3.3.3.4	Résistance à la rupture (IPC) .....	100
3.3.3.5	Contrôle d'aspect visuel (IPC).....	103
3.3.3.6	Friabilité (contrôles supplémentaires).....	104
3.3.3.7	Uniformité de teneur (contrôles supplémentaires).....	105
3.3.3.8	Profil de dissolution (contrôles supplémentaires).....	107
3.3.4	Produit fini.....	108
3.3.4.1	Contrôles analytiques.....	108
3.3.4.2	Profil de dissolution et facteur de similarité $f_2$ .....	110
3.4	Résumé des résultats et conclusion de la validation.....	112
SERMENT DE GALIEN.....		125

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différents types de comprimés.....	2
Figure 2 : Opérations permettant la mise en forme des poudres par compression <sup>(8)</sup> .....	7
Figure 3 : Illustration d'une granulation par voie sèche.....	8
Figure 4 : Mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillemen.....	10
Figure 5 : Principe de fonctionnement d'un LAF et prise de vue réelle d'un LAF de marque GLATT..... .....	10
Figure 6 : Presse à comprimer rotative de la marque FETTE .....	12
Figure 7 : Représentation schématique et vue réelle d'une tourelle de machine à comprimer rotative .....	13
Figure 8 : Poinçons inférieur, supérieur, matrice et guide de came.....	14
Figure 9 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative .....	15
Figure 10 : Les différents types de déformations particulières.....	17
Figure 11 : Elasticité linéaire d'un matériau solide .....	17
Figure 12 : Exemple de phénomène de clivage .....	19
Figure 13 : Duromètre de la marque PharmaTest .....	21
Figure 14 : Friabilimètre de la marque Sotax .....	22
Figure 15 : Appareil pour test de désagrégation de marque PharmaTest .....	23
Figure 16 : Appareil pour test de dissolution de marque PharmaTest.....	24
Figure 17 : Carte de contrôle des épaisseurs du GXR 1000 (2016).....	25
Figure 18 : Carte de contrôle des épaisseurs du GXR 1000 (2018).....	26
Figure 19 : Comparaisons des comprimés obtenus avec les anciens et les nouveaux poinçons .....	29
.....	29
Figure 20 : Profils de dissolution des couples testés lors de l'essai .....	35
Figure 21 : Carte de contrôle des épaisseurs obtenues lors de l'essai.....	38
Figure 22 : Cartes de contrôles d'épaisseurs obtenues avec les anciens et les nouveaux poinçons .....	39
.....	39
Figure 23 : Carte de contrôle des résistances des comprimés produits lors de l'essai .....	40
Figure 24 : Carte de contrôle des masses obtenues lors de l'essai .....	41
Figure 25 : Déroulement par étapes d'une validation de procédé .....	47
Figure 26 : Flow Chart du GXR Référence 15M77.....	51
Figure 27 : Flow Chart du GXR Référence 3M77.....	52

Figure 28: Impact du couple vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04905V .....	54
Figure 29 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04905V .....	57
Figure 30 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur– Lot Y04905V .....	58
Figure 31 : Impact du couple de vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04906V .....	59
Figure 32 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04906V .....	63
Figure 33 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur– Lot Y04906V .....	63
Figure 34 : Impact du couple de vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04941V .....	66
Figure 35 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04941V .....	70
Figure 36 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur– Lot Y04941V .....	70
Figure 37 : Impact du couple de vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04907V .....	73
Figure 38 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04907V .....	76
Figure 39 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur– Lot Y04907V .....	77
Figure 40 : Résultats des contrôles de masses moyennes des couples de vitesses des quatre lots .....	81
Figure 41 : Résultats des contrôles d'épaisseurs des couples de vitesses des quatre lots .....	82
Figure 42 : Résultats des contrôles de résistance à la rupture des couples de vitesses des quatre lots .....	83
Figure 43 : Résultats des contrôles de masses moyennes des couples de forces des quatre lots .....	85
Figure 44 : Résultats des contrôles d'épaisseurs des couples de forces des quatre lots .....	86
Figure 45 : Résultats des contrôles de résistance à la rupture des couples de forces des quatre lots ...	87
Figure 46 : Test de Normalité appliqué à l'uniformité de masse .....	91
Figure 47 : Carte de contrôle des masses individuelles .....	93
Figure 48 : Test de Normalité appliqué à la masse moyenne .....	94
Figure 49 : Carte de contrôle des masses individuelles .....	95
Figure 50 : Test de Normalité appliqué aux épaisseurs individuelles.....	97
Figure 51 : Carte de contrôle des épaisseurs individuelles .....	98
Figure 52 : Test de capabilité appliqué aux épaisseurs individuelles .....	99
Figure 53 : Test de Normalité appliqué aux résistances à la rupture individuelles .....	100
Figure 54 : Carte de contrôle des duretés individuelles .....	101
Figure 55 : Résultats du contrôle d'uniformité de teneur – Lot Y04906V.....	105
Figure 56 : Résultats du contrôle d'uniformité de teneur – Lot Y04941V.....	106

Figure 57 : Résultats du contrôle d'uniformité de teneur – Lot Y04907V.....	106
Figure 58 : Profil de dissolution – Lot Y04906V .....	107
Figure 59 : Profil de dissolution – Lot Y04941V .....	107
Figure 60 : Profil de dissolution – Lot Y04907V .....	108

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents types d'excipients utilisés en compression.....	6
Tableau 2 : Profils de comprimabilité du couple de vitesses .....	31
Tableau 3 : Profils de comprimabilité du couple de forces .....	32
Tableau 4 : Résultats des profils de comprimabilité du couple de vitesses .....	33
Tableau 5 : Résultats des profils de comprimabilité du couple de forces .....	33
Tableau 6 : Résultats des contrôles de friabilité des couples de forces réalisés lors de l'essai .....	34
Tableau 7 : Résultats des tests de dissolution réalisés lors de l'essai.....	35
Tableau 8 : Résultats des contrôles d'uniformité de teneur réalisés lors de l'essai .....	36
Tableau 9 : Résultats IPC des contrôles d'épaisseurs réalisés lors de l'essai .....	37
Tableau 10 : Résultats IPC des contrôles de résistance à la rupture réalisés lors de l'essai .....	39
Tableau 11 : Résultats IPC des contrôles d'uniformité de masse et de masse moyenne réalisés lors de l'essai .....	41
Tableau 12 : Résultats IPC d'aspect visuel réalisés lors de l'essai.....	42
Tableau 13 : Résultats IPC d'aspect visuel réalisés en fin de production lors de l'essai .....	43
Tableau 14 : Résultats des contrôles de TH de chaque lot après séchage .....	53
Tableau 15 : Tableau récapitulatif des IPC des profils de comprimabilité – Lot Y04905V.....	55
Tableau 16 : Contrôles d'aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04905V.....	56
Tableau 17 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04905V .....	56
Tableau 18 : Impact du couple de forces sur l'aspect visuel- Lot Y04905V.....	57
Tableau 19 : Tableau récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité – Lot Y04906V .....	60
Tableau 20 : Résultats des contrôles d'aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04906V .....	61
Tableau 21 : Résultats des contrôles d'uniformité de teneur du couple de vitesses– Lot Y04906V .....	61
Tableau 22 : Résultats des contrôles de friabilité du couple de vitesses – Lot Y04906V .....	62
Tableau 23 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04906V .....	62
Tableau 24 : Impact du couple de forces sur l'aspect visuel- Lot Y04906V.....	62
Tableau 25 : Résultats des contrôles de friabilité sur le couple de forces- Lot Y04906V .....	64
Tableau 26 : Résultats des tests de dissolution sur le couple de forces- Lot Y04906V .....	65
Tableau 27 : Tableau récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité – Lot Y04941V .....	67

Tableau 28 : Résultats des contrôles d’aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04941V .....	67
Tableau 29 : Résultats des contrôles d’uniformité de teneur du couple de vitesses– Lot Y04941V .....	68
Tableau 30 : Résultats des contrôles de friabilité du couple de vitesses – Lot Y04941V .....	68
Tableau 31 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04941V .....	69
Tableau 32 : Impact du couple de forces sur l’aspect visuel- Lot Y04941V .....	69
Tableau 33 : Résultats des contrôles de friabilité sur le couple de forces- Lot Y04941V .....	71
Tableau 34 : Résultats des tests de dissolution sur le couple de forces - Lot Y04941V .....	71
Tableau 35 : Tableau récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité – Lot Y04907V .....	74
Tableau 36 : Résultats des contrôles d’aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04907V .....	74
Tableau 37 : Résultats des contrôles d’uniformité de teneur du couple de vitesses– Lot Y04907V .....	75
Tableau 38 : Résultats des contrôles de friabilité du couple de vitesses – Lot Y04907V .....	75
Tableau 39 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04907V .....	75
Tableau 40 : Impact du couple de forces sur l’aspect visuel- Lot Y04907V .....	76
Tableau 41 : Résultats des contrôles de friabilité sur le couple de forces- Lot Y04907V .....	77
Tableau 42 : Résultats des tests de dissolution sur le couple de forces - Lot Y04907V .....	78
Tableau 43 : Paramètres utilisés en production pour les différents lots.....	79
Tableau 44 : Tableau récapitulatif des résultats conformes des couples de vitesses.....	80
Tableau 45 : Tableau récapitulatif des résultats conformes des couples de forces .....	84
Tableau 46 : Tableau récapitulatif des paramètres de production .....	88
Tableau 47 : Spécifications des IPC lors de la production des lots.....	89
Tableau 48 : Paramètres de compression pour chaque lot .....	89
Tableau 49 : Résultats des contrôles d’aspect visuel de chaque lot.....	90
Tableau 50 : Tableau récapitulatif des données de masses tracées sur les dossiers de lots.....	90
Tableau 51 : Tableau récapitulatif des données d’épaisseurs tracées sur les dossiers de lots .....	96
Tableau 52 : Tableau récapitulatif des données de résistance à la rupture tracées sur les dossiers de lots.....	100
Tableau 53 : Tableau détaillé des résultats des contrôles d’aspect visuel en cours de production pour chaque lot.....	103
Tableau 54 : Tableau récapitulatif des résultats des contrôles d’aspect visuel réalisés à la fin de chaque lot.....	104

Tableau 56 : Résultats des contrôles de friabilité supplémentaires .....	104
Tableau 57 : Résultats des contrôles analytiques pour chaque lot .....	109
Tableau 58 : Résultats des profils de dissolution et Supac $f_2$ pour chaque lot.....	111
Tableau 59 : Tableau récapitulatif de la conformité de chaque contrôle effectué au cours de la validation .....	112

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ph Eur : Pharmacopée Européenne 9.0, édition en vigueur

SA : Substance Active

TH : Taux d'Humidité résiduelle

LAF : Lit d'Air Fluidisé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

IPC : In Process Control = Contrôles en cours de production

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité

GXR 1000 : Glucophage eXtended Release 1000 mg

Couple VP/V FOM : Couple vitesse presse/vitesse fill-ô-matic

Vitesse FOM : Vitesse fill-ô-matic = distribution

Couple FC/FPC : Couple force de compression/force de pré-compression

USL : Upper Specification Limit

UCL : Upper Control Limit

LSL : Lower Specification Limit

LCL : Lower Control Limit

NQ : Note Qualité

AQCM : Assurance Quality Change Management

SC : Supply Chain

CCB : Change Control Board

CC : Change Control

PO : Process Order

CDP : Centrale De Pesées

CV : Coefficient de Variation

MR : Moving Range

OOT : Out Of Trend = Résultat atypique

OOS : Out Of Specifications = Résultat non conforme

## INTRODUCTION

Les formes pharmaceutiques orales représentent à elles seules 80 % des médicaments utilisés. Parmi elles, le comprimé est la forme pharmaceutique la plus souvent rencontrée, devant les gélules, les sirops et autres formes orales. Sa praticité et ses caractéristiques avantageuses en font la formulation la plus privilégiée.

D'un point de vue industriel, le processus de fabrication d'un comprimé repose sur 2 grandes étapes cruciales : la granulation et/ou le mélange de poudres, puis la compression. La première permet d'obtenir un mélange de poudre homogène apte à la deuxième étape, qui est la compression, créant le comprimé. Cette forme présente de nombreux avantages mais son procédé de fabrication n'est pas toujours évident et est sans cesse sujet à des améliorations au cours de la vie du produit. De nombreuses problématiques peuvent être rencontrées, à toute étape de la fabrication, et notamment pendant la phase de compression.

C'est à ce sujet que cette Thèse fait référence. L'amélioration des procédés occupe une place de choix en production : elle permet de répondre à ces problématiques en opérant un changement dans le procédé existant, en vue d'en faciliter l'exécution ou d'en améliorer les résultats.

La première partie de cette Thèse présente un aspect théorique de la compression. En commençant par des généralités sur la forme pharmaceutique du comprimé, celle-ci s'attarde par la suite sur la phase de compression dans sa globalité ainsi que sur son outillage pour mieux en comprendre le fonctionnement et ses enjeux. Enfin, elle s'achève sur une présentation des différents contrôles qualité réalisés sur cette forme, afin d'en assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

La deuxième partie présente un cas concret retrouvé lors du processus de fabrication en phase de compression. L'implémentation de nouveaux poinçons de compression a été décidée pour pallier des problèmes d'épaisseurs d'une référence impactant le conditionnement. Il sera ainsi détaillé le cheminement de la validation de procédé ayant permis la mise en place de ce changement.

D'abord par la présentation des essais réalisés en amont, puis par les étapes de la validation, incluant les résultats des contrôles effectués et leurs analyses. Les résultats de l'ensemble des lots produits permettront ainsi de finalement conclure ou non, à l'impact de ce changement de poinçons sur l'épaisseur des comprimés et à la conformité de la validation.

## GENERALITES ET ASPECTS THEORIQUES

### 1. Définition du comprimé

#### 1.1 Qu'est-ce qu'un comprimé ?

D'après la Pharmacopée Européenne 9.8 (Ph Eur), les comprimés se définissent comme « *des préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié* ».

Ils sont généralement de forme cylindrique, dont les faces inférieures et supérieures peuvent être soit plates, soit convexes, et les arêtes biseautées ou non. La forme du comprimé, sa couleur et ses gravures en permettent l'identification. Le dosage unitaire en substance active (SA) est précis et des barres de sécabilité sont parfois présentes, permettant d'administrer une fraction de la dose du comprimé<sup>(1)</sup>.

Ils sont destinés à être absorbés par voie orale pour la grande majorité. La voie orale facilite l'emploi du médicament et est en général la voie d'administration la plus sûre, bien que d'autres voies soient aussi utilisées comme la voie sublinguale/buccale. Dans ce cas-là, ils sont placés sous la langue ou entre les gencives et la joue. Ils seront alors absorbés par les petits vaisseaux sous la langue ou sur les muqueuses buccales, accélérant leur absorption car ils pénètrent directement dans la circulation sanguine<sup>(2)</sup> :



Figure 1 : Différents types de comprimés

Cependant, la voie orale comprend également quelques limites. L'absorption d'un médicament peut commencer dès son entrée dans l'estomac pour se poursuivre dans l'intestin grêle. De ce fait, le médicament peut subir l'effet des enzymes gastriques, et interagir avec des aliments ou d'autres médicaments présents aux différents niveaux du tractus digestif, et en voir sa quantité ou sa vitesse d'absorption diminuée<sup>(2)</sup>.

De plus, une fois absorbé, il va subir un premier passage hépatique, qui peut entraîner une dégradation de ses composants par diverses enzymes, agents de détoxification de l'organisme entre autres. Toutes ces interactions et dégradations constituent le métabolisme du médicament, pouvant le rendre moins actif voire inactif<sup>(3)</sup>.

Ainsi, différentes formulations de comprimés ont été développées au fil du temps, pour s'adapter aux réactions de l'organisme. Par exemple, pour éviter la dissolution d'un médicament et sa dégradation par les sucs gastriques, des formes gastro-résistantes, enrobées d'un film particulier, ont été développées pour modifier la libération de la SA afin que ce dernier se dissolve bien au niveau de l'intestin et non dans l'estomac<sup>(4)</sup>.

Au total, la Ph. Eur. définit 8 catégories différentes de comprimés destinés à la voie orale : comprimés non enrobés, enrobés, effervescents, solubles, dispersibles, oro-dispersibles, gastro-résistants et à libération modifiée (prolongée ou retardée).

Enfin, leur fabrication à l'échelle industrielle est peu onéreuse, à haut rendement et permet une bonne maîtrise des procédés<sup>(5)</sup>.

## 1.2 Composition d'un comprimé

Le comprimé, comme tout médicament, est composé de deux éléments : le(s) substance(s) active(s) et les excipients.

Un médicament, pour rappel, est défini par l'article L 5111-1 du Code de la Santé Publique, comme *« 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. »*

### 1.2.1 La substance active

La substance active (SA) est une molécule entrant dans la composition d'un médicament et ayant prouvé un effet thérapeutique, retrouvé généralement en faible proportion. Ses caractéristiques sont très importantes à connaître, car elles déterminent l'ensemble des choix de formulation du médicament.

Les caractéristiques primordiales à connaître pour la formulation sont de deux types<sup>(5)</sup> :

#### ➤ Les propriétés physicochimiques de la SA

- Sa solubilité : il est impératif de connaître la solubilité de la SA à différents pH, et savoir si celle-ci est plutôt hydrophile ou lipophile, pour prévoir son comportement une fois dans l'organisme. La solubilité joue un rôle déterminant dans la forme d'administration et la biodisponibilité du médicament.
- Sa stabilité : il est essentiel de connaître la réaction de la SA aux variations de température et d'humidité, mais également son comportement vis-à-vis de la lumière et de la présence d'oxygène. Les études de stabilité permettent ainsi de connaître les différents produits de dégradations de la SA et d'adapter les précautions de conservation du médicament. L'interaction avec les excipients peut également entraîner une dégradation par incompatibilité des substances chimiques.

- **Le devenir de la SA dans l'organisme** : il s'agit de connaître le plus d'informations possibles sur le site et le mécanisme d'action de la SA, mais aussi sur ses biotransformations lors de son métabolisme. La marge thérapeutique doit obligatoirement être connue, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose où apparaissent des effets secondaires ou toxiques.

Le dosage du ou des SA entrant dans la composition du médicament est établi selon plusieurs critères, dont la puissance de leur effet une fois le site d'action atteint, leur métabolisme dans le corps et le profil du patient (enfant ou adulte). Ce dosage est déterminé à la suite de longues études, dont la finalité est d'optimiser le rapport entre les bénéfices attendus de la SA (effet thérapeutique) et les risques potentiels qu'elle peut induire dans l'organisme (effets toxiques)<sup>(3)</sup>.

### 1.2.2 Les excipients

Les excipients sont des matières premières qui entrent dans la composition des formes pharmaceutiques au côté de la SA. Ils sont soit issus d'une entité chimique définie, soit d'un mélange d'origine synthétique ou naturelle. Ils sont inertes du point de vue thérapeutique et sont pour la plupart d'une parfaite innocuité<sup>(3)</sup>.

Leurs principaux rôles sont de faciliter l'administration et la présentation des SA au niveau de l'organisme pour en améliorer l'efficacité<sup>(6)</sup>. Ceux-ci jouent également un rôle primordial en fabrication, notamment lors de la phase de compression : en effet, l'ajout de certains types d'excipients au mélange de poudres permet d'obtenir des caractéristiques favorables à la compression et au bon écoulement du mélange à comprimer<sup>(7)</sup>.

La nature et le rôle des excipients les plus couramment retrouvés dans un comprimé sont présentés dans le tableau 1 <sup>(8)</sup> <sup>(9)</sup> :

Nature	Rôle	Exemples
<b>Diluants</b> 20 à 90 %	Ce sont des excipients de charge, c'est à dire qu'ils permettent d'ajuster le volume de poudre jusqu'à la taille désirée du comprimé lorsque la SA est en quantité insuffisante.	Lactose Cellulose microcristalline Amidon (maïs, blé, pomme de terre)
<b>Liants</b> 2 à 10 %	Ces excipients permettent de créer une cohésion entre les particules de poudre qui ne peuvent pas être liées sous la contrainte de la pression. Ils permettent donc de renforcer la liaison inter-particulaire, mais également de diminuer les forces de compression.	Cellulose microcristalline Polyvinyle polyvidone (PVP) Hydroxypropyl cellulose (HPC) Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC)
<b>Désagrégeants</b> 0,5 à 5 %	Ils facilitent le délitement du comprimé et donc la libération de la SA une fois dans l'eau ou dans les sucs digestifs.	Sodium carboxyméthyl amidon Sodium carboxyméthyl cellulose
<b>Lubrifiants</b> 0,5 à 2 %	Ils facilitent l'écoulement du mélange de poudre à comprimer, diminuent l'adhérence aux poinçons de compression et limitent les forces de frictions entre les particules.	Silice colloïdale Talc Magnésium stéarate Acide stéarique
<b>Agents d'enrobage</b>	Leurs intérêts sont multiples, permettant notamment de protéger la SA contre la lumière, l'eau ou l'oxydation. Ils protègent aussi les comprimés contre les chocs, l'effritement, peuvent masquer un goût désagréable ou encore modifier la libération de la SA.	Acétate de cellulose Talc Polyéthylène glycol (PEG)

Tableau 1 : Les différents types d'excipients utilisés en compression

D'autres excipients peuvent être retrouvés dans la composition d'un comprimé, pour améliorer ses caractères organoleptiques ou sa conservation :

- **Les agents mouillants** : ils permettent d'augmenter la vitesse de dissolution.
- **Les colorants** : ces excipients sont utilisés dans un but esthétique, mais aussi pour éviter certaines confusions chez les patients.
- **Les aromatisants** : ils ont un rôle de masquage d'odeur ou de goût, qui peuvent parfois être désagréables lors de la prise.
- **Les édulcorants** : ils apportent une saveur sucrée au comprimé.
- **Les conservateurs** : ces excipients protègent le comprimé des altérations intrinsèques (dégradation chimique) comme extrinsèques (chaleur, humidité, température).

## 2. Méthodes d'obtention d'un comprimé

A partir du mélange de poudres contenant les SA et les excipients, il existe plusieurs méthodes préalables à la compression, présentées dans la figure 2 :

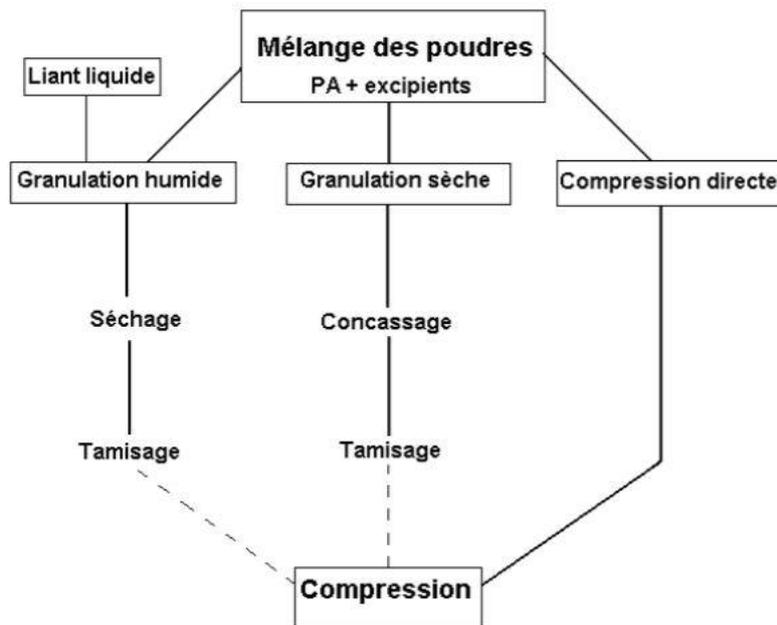


Figure 2 : Opérations permettant la mise en forme des poudres par compression<sup>(8)</sup>

## 2.1 La granulation

Pour obtenir un comprimé, il faut le plus souvent avoir recours à une étape préliminaire : la granulation. Cette étape de granulation permet d'obtenir à partir d'un mélange de poudres (SA et excipients), un agglomérat de particules solides plus ou moins résistant et poreux appelé « grain »<sup>(10)</sup>. Ce grain permet un bon écoulement du mélange et une agglomération suffisante entre les particules lors de la compression<sup>(5)</sup>.

### 2.1.1 Granulation par voie sèche

La première méthode de granulation est dite par voie sèche. Elle consiste à créer des liaisons inter-particulaires par simple agglomération mécanique<sup>(10)</sup>.

L'agglomération du mélange de poudres se fait majoritairement par la technique de compactage par roulement, qui consiste à faire passer le mélange de poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse<sup>(11)</sup>. Il en sort des plaques compactées, qui sont ensuite broyées puis tamisées pour obtenir un grain uniforme et homogène (figure 3).

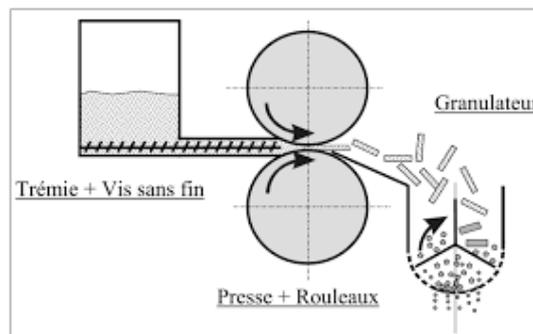


Figure 3 : Illustration d'une granulation par voie sèche<sup>(8)</sup>

Le compactage par roulement présente l'avantage évident de ne pas être exposé à l'humidité et à la chaleur, mais aussi d'être moins coûteux que la méthode de granulation humide, qui est lourdement énergivore du fait de son étape de séchage<sup>(12)</sup>.

### 2.1.2 Granulation par voie humide

La technique la plus largement répandue est celle de la granulation humide, comprenant cinq grandes étapes :

- **Le mélange de poudres** : il a pour but de rendre homogène le mélange des différentes poudres après introduction des matières dans le mélangeur granulateur (SA et excipients).
- **Le mouillage** : les liaisons inter-particulaires du mélange de poudres sont créées par agglutination, à l'aide d'un liquide de mouillage préparé en amont <sup>(10)</sup>. Ce dernier contient des solvants volatiles non toxiques, mais peut aussi contenir des liants, tous deux permettant l'agglomération et la création des liaisons inter-particulaires dans le mélange<sup>(12)</sup>. Les liants peuvent également être retrouvés dans le mélange des poudres.
- **La granulation proprement dite** : elle consiste à appliquer des forces de cisaillement importantes sur les poudres humidifiées afin de les densifier et d'atteindre la structure granuleuse.
- **Le séchage** : il permet d'éliminer le solvant contenu dans le grain. Cette étape est délicate, puisqu'elle a pour but d'obtenir un taux d'humidité résiduelle (TH) défini pour permettre une mise en forme correcte du futur comprimé.
- **Le calibrage** : il est réalisé à travers une grille qui permet de réduire la taille des agglomérats grossiers, obtenant ainsi une bonne répartition granulométrique du grain<sup>(10)</sup>.

Pour ce faire, il existe plusieurs technologies de granulation, dont les deux principales en industrie sont les suivantes :

#### 2.1.2.1 Le mélangeur/granulateur à haut taux de cisaillement (high shear mixer)

C'est un système de traitement à une cuve, équipé d'une pale d'agitation et d'émetteurs pour prévenir la formation d'agglomérats volumineux (figure 4). Le liquide de mouillage est directement ajouté dans l'appareil. La granulation se fait par un système de traitement à grand cisaillement, permettant de granuler des poudres très cohésives et de densifier des poudres volumineuses<sup>(13)</sup>.

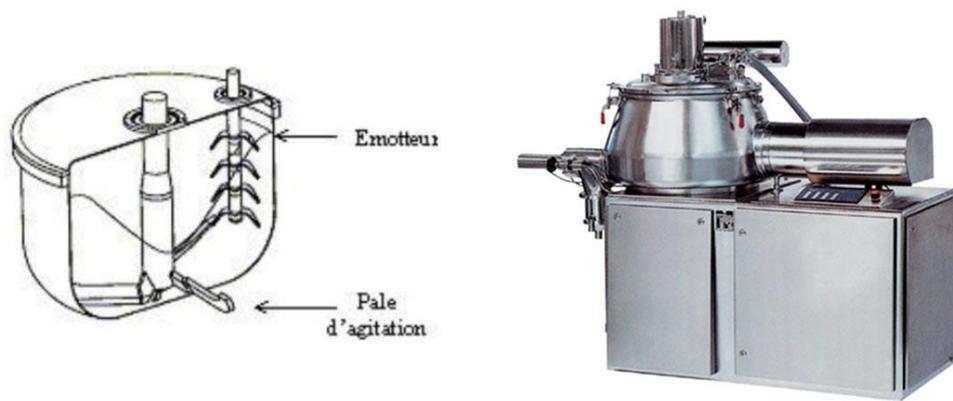


Figure 4 : Mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement<sup>(14)</sup>

Le grain peut-ensuite être séché directement dans le mélangeur-granulateur si celui-ci est équipé d'un système de séchage intégré, par exemple à micro-ondes (on parle alors de one-pot granulation), ou il peut être transféré dans un autre équipement de séchage tel qu'une étuve ou un sécheur à lit d'air fluidisé<sup>(10)</sup>.

### 2.1.2.2 Le mélangeur en lit d'air fluidisé

Le granulateur en lit d'air fluidisé (LAF) permet à lui seul de réaliser toutes les opérations de la granulation humide : mélange, mouillage, granulation et séchage.

Le fonctionnement d'un LAF est présenté sur la figure 5 ci-dessous :

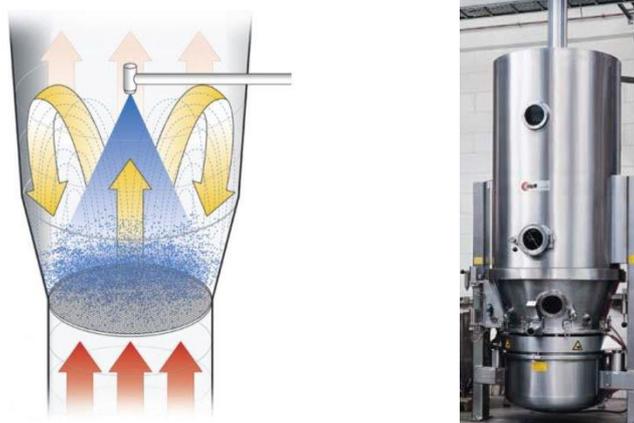


Figure 5 : Principe de fonctionnement d'un LAF et prise de vue réelle d'un LAF de marque GLATT<sup>(15)</sup>

Le mélange des poudres est d'abord obtenu avec la fluidisation du lit de poudre, par un passage de l'air à travers ce dernier, sur un fond perforé.

La méthode présentée sur cette figure est la plus conventionnelle, où la solution liante est pulvérisée par une buse depuis le haut et à contre-courant du flux d'air : c'est la méthode Top Spray. La rencontre du mélange de poudres et de la solution liante va provoquer l'agglomération des particules entre elles.

Enfin, l'étape de séchage est réalisée pour évaporer le solvant de mouillage, grâce au passage d'un courant d'air chaud à travers l'appareil<sup>(10)</sup>.

### 2.1.3 Caractéristiques du grain à comprimer

Les caractéristiques finales du grain vont impacter les paramètres de compression ainsi que la qualité du futur comprimé. Le grain fabriqué doit alors avoir des propriétés physiques et mécaniques spécifiques :

- **La taille des particules et leur forme** : elles doivent être homogènes, pour assurer une distribution unitaire égale d'un comprimé à l'autre. La forme des particules joue un rôle crucial sur les propriétés d'écoulement et de comprimabilité<sup>(16)</sup>.
- **La coulabilité du mélange** : c'est-à-dire la capacité du grain à s'écouler régulièrement et de façon précise dans la chambre de compression, doit être assurée<sup>(16)</sup>. Chaque comprimé doit contenir le même volume de poudre pour assurer une uniformité de masse et de dosage. Ce facteur est également dépendant du TH du grain.
- **Le TH du grain** : il doit être optimal. Un grain trop sec diminuera la cohésion des particules entre elles et aura par conséquent du mal à être comprimé. A l'inverse, une poudre trop humide entraînera des problématiques de dureté des comprimés et de collage avec l'outillage de compression.

## 2.2 La compression

La compression consiste à appliquer une force sur un lit de poudre, pour transformer une poudre (compression directe) ou un grain (après granulation) en un comprimé. Le comprimé est donc obtenu par réduction du volume et par acquisition de cohésion entre les particules<sup>(5)</sup>.

### 2.2.1 La compression directe

La compression directe est une méthode sans granulation préalable, qui consiste à faire subir directement aux particules des hautes pressions, après une simple étape de mélange de poudres. Elle est destinée aux SA sensibles à l'humidité et/ou aux variations de températures<sup>(7)</sup>.

Cette compression suit globalement les mêmes phases qu'une compression de grain, donc suite à une granulation, développées plus amplement dans la partie suivante.

### 2.2.2 La compression après granulation

Malgré un principe industriel simple, la fabrication d'un comprimé peut s'avérer complexe, notamment mise à mal par la phase de compression. C'est une étape technique qui doit respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que les spécificités du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les obligations réglementaires visant à la maîtrise de la qualité<sup>(11)</sup>.

#### 2.2.2.1 Les presses et l'outillage de compression

Les machines à comprimer, ou presses, sont de plusieurs types : alternatives ou rotatives.

Les presses rotatives sont à ce jour majoritairement utilisées en industrie car elles permettent une bonne productivité et un rendement supérieur à une presse alternative, bien qu'elles soient également retrouvées en développement<sup>(11)</sup>. Seule la presse rotative et tout ce qui lui est rattaché sera développé par la suite.



Figure 6 : Presse à comprimer rotative de la marque FETTE<sup>(17)</sup>

Les presses rotatives permettent l'installation de plusieurs postes de compression sur une tourelle mobile autour de son axe central (figure 7). Les postes de compression, composés d'un poinçon supérieur, d'un poinçon inférieur et d'une matrice, sont en déplacement alors que le poste de remplissage, la station de compression et les doigts d'éjection sont fixes. Le poste de remplissage, généralement équipé d'un système de distribution vient alimenter la tourelle de la presse en grain<sup>(11)</sup>.

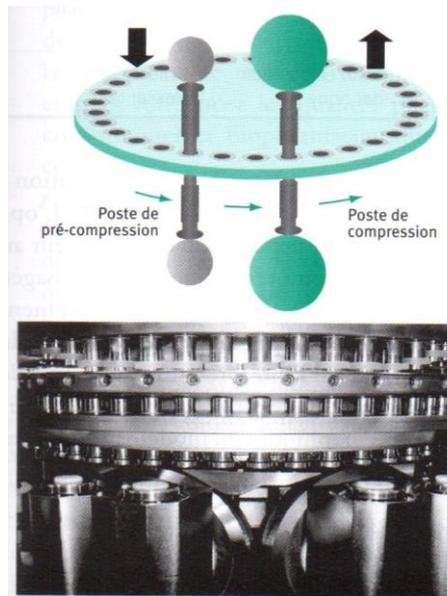


Figure 7 : Représentation schématique et vue réelle d'une tourelle de machine à comprimer rotative <sup>(11)</sup>

L'outillage de compression se compose des poinçons (supérieurs et inférieurs) et d'une matrice.

Les poinçons sont montés sur la tourelle de la presse : ils sont ainsi entraînés dans des mouvements circulaires et verticaux, suivant les chemins des cames. Ils sont autant nombreux qu'il y a de postes sur la station montée sur la presse. Ce sont eux qui effectuent la compression proprement dite, en se déplaçant dans la matrice où s'écoule le grain.

La forme de la matrice détermine celle du comprimé, et l'ensemble poinçons/matrice constitue la chambre de compression<sup>(11)</sup> (figure 8). Les poinçons inférieurs restent à l'intérieur de la matrice, tandis que les poinçons supérieurs entrent et sortent de celle-ci au cours du processus de compression pour permettre l'éjection du comprimé hors de la chambre de compression.

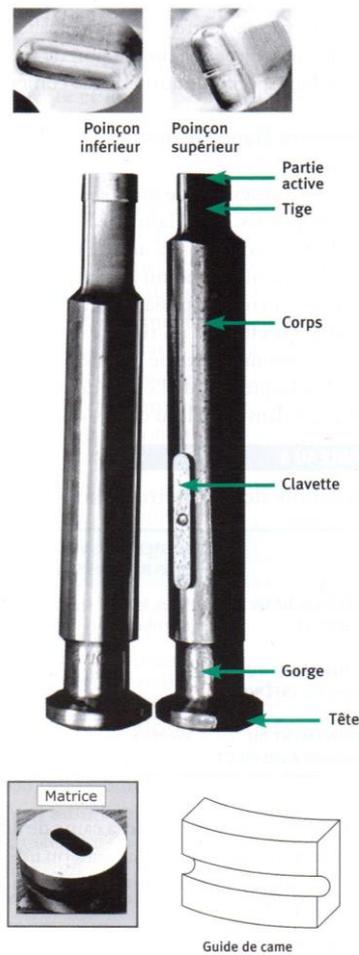


Figure 8 : Poinçons inférieur, supérieur, matrice et guide de came <sup>(11)</sup>

La place de l'outillage de compression est à ne pas négliger : la taille des poinçons, leur forme, leur angle de courbure, ajouté à la vitesse de compression et les forces appliquées sont autant de facteurs déterminant la qualité du futur comprimé<sup>(18)</sup>. La géométrie de la tête des poinçons est tout particulièrement un des paramètres clé de l'amélioration de la qualité des comprimés<sup>(19)</sup>.

### 2.2.2.2 Cycle de compression

Le cycle de compression d'une presse rotative se compose de quatre grandes étapes, comme l'illustre la figure 9 :

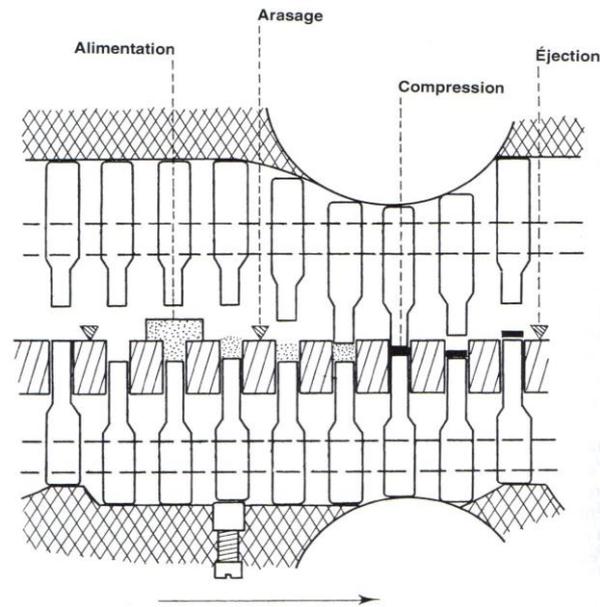


Figure 9 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative <sup>(5)</sup>

➤ **L'alimentation ou remplissage :**

L'objectif est d'alimenter la matrice avec la quantité nécessaire de grain permettant d'obtenir un comprimé à la masse souhaitée. Le plus souvent, les presses rotatives sont munies d'un système distributeur qui force l'alimentation des matrices, permettant ainsi de limiter l'effet d'un éventuel défaut de coulabilité du mélange, et d'améliorer la reproductibilité de l'étape de remplissage. Le poinçon inférieur est dans la position la plus basse de son cycle <sup>(11)</sup>.

➤ **L'arasage/le dosage :**

L'excédent de poudre est éliminé par la remontée du poinçon inférieur à une position correspondant au poids de grain désiré, et donc à la masse du futur comprimé.

➤ **La compression proprement dite :**

Suite à un passage entre deux galets d'acier obligeant les poinçons à se rapprocher, le poinçon supérieur s'abaisse et le poinçon supérieur remonte, venant ainsi comprimer le volume de poudre dans la matrice <sup>(5)</sup>. Le poinçon supérieur est alors dans la position la plus basse de son cycle.

Sous l'effet de la force de compression, il y a donc une réduction du volume du lit de poudre par élimination de l'air contenu dans le grain et par fracture, déformation et réarrangement des particules, ce qui permet d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de créer des liaisons inter-particulaires, amenant à la formation du comprimé. Cette étape est généralement précédée par une pré-compression suivant le même principe, jusqu'à formation d'un pré-comprimé<sup>(11)</sup>.

➤ **L'éjection :**

Elle est effectuée par la remontée du poinçon inférieur permettant d'extraire le comprimé formé de la matrice.

### 2.2.2.3 Physique de compression

Pour mieux comprendre les phénomènes physiques et le comportement du grain lors de la compression proprement dite, cette étape est décrite plus précisément. Elle se déroule selon les quatre phases suivantes, illustrées sur la figure 10<sup>(7)</sup> :

➤ **Phase de tassement et réarrangement particulaire :**

L'air inter-particulaire est chassé lors de la réduction du volume du lit de poudre, sans déformation des particules. Celles-ci se réorganisent dans l'espace récupéré par l'élimination d'air.

➤ **Phase de déformation :**

Lorsque les particules ne peuvent plus se réarranger entre elles, elles vont subir une déformation réversible de type élastique<sup>(7)</sup>. Une déformation, au sens strict du terme, représente l'aptitude de la matière à varier en dimension, selon la contrainte physique extérieure appliquée sur celle-ci<sup>(20)</sup>. Dans le cas de la compression, les particules vont donc opposer une force de résistance à la pression exercée par les poinçons de compression.

➤ **Phase de compression :**

La pression exercée augmente jusqu'à atteindre le degré maximum d'élasticité des particules. Ce maximum dépend des caractéristiques du matériel, de la vitesse de la presse de compression et de la taille des particules<sup>(7)</sup>.

A ce stade, les particules vont alors opposer une résistance au tassement : c'est la déformation plastique, qui est irréversible, dépendante de la matière comprimée. Les pressions exercées peuvent entraîner des phénomènes de rupture par fragmentation des particules<sup>(18)</sup>.

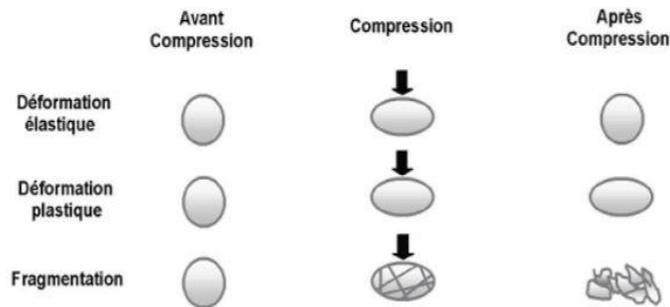


Figure 10 : Les différents types de déformations particulières (8)

La courbe 11 illustre l'élasticité d'un matériau solide, un comprimé dans ce cas-là, en fonction de la contrainte appliquée. Il apparaît le domaine d'élasticité, phénomène réversible, jusqu'à la limite d'élasticité, où apparaît la déformation permanente (plasticité), voire la fragmentation<sup>(8)</sup>.

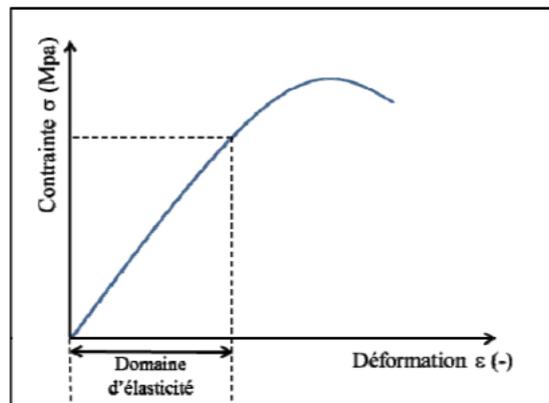


Figure 11 : Elasticité linéaire d'un matériau solide<sup>(8)</sup>

#### ➤ Phase de décompression/relaxation :

Une fois le comprimé éjecté, il ne subit plus aucune contrainte. Il subit alors un phénomène dit de « recouvrement élastique » : Certaines particules tendent à retrouver partiellement leur forme d'origine. Le comprimé augmente donc un peu de volume, accompagné d'une légère diminution de sa densité<sup>(21)</sup>, jusqu'à atteindre un état d'équilibre physique stable<sup>(18)</sup>.

La phase de compression dépend donc d'un équilibre entre les différents types de déformations existantes, propre à chaque composant du comprimé (SA et excipients)<sup>(7)</sup>.

### 2.2.2.4 Paramètres de compression

Les critères définissant un comprimé sont la masse, l'épaisseur et la résistance à la rupture. Ces trois paramètres sont interdépendants : si deux de ces paramètres sont fixés le troisième en résulte :

- De la masse et de l'épaisseur résulte la résistance à la rupture
- De la masse et de la résistance à la rupture résulte l'épaisseur
- De l'épaisseur et de la résistance à la rupture résulte la masse

Afin de régler la machine sur ces trois critères de comprimé, il s'agit donc uniquement d'ajuster deux paramètres machine : la masse individuelle et l'épaisseur du comprimé. Les réglages machine sont déterminants dans la qualité du futur comprimé.

#### ➤ La masse individuelle :

L'un des critères essentiels de qualité d'un comprimé est sa masse : la quantité de SA contenue dans le comprimé en dépend directement, à condition que le mélange de poudres destiné à la compression soit homogène.

La force de compression est la mesure de la contrainte exercée par la poudre sur les poinçons lors de la compression. Elle varie donc d'un comprimé à l'autre en fonction de la quantité de poudre présente dans la matrice au moment de la compression, c'est-à-dire en fonction de la masse du comprimé. Si la force augmente, c'est que la masse du comprimé augmente. Si la force diminue, c'est que la masse du comprimé diminue.

Il s'agit ainsi de déterminer les limites des forces de compression à appliquer pour garantir une uniformité de masse (donc une uniformité de teneur) aux comprimés<sup>(22)</sup>.

Ajouté à cela, plus le volume de poudre à comprimer sera importante, plus la force de compression le sera et en résultera donc une résistance à la rupture plus importante.

La quantité de poudre et l'ajustement du volume de dosage s'effectuent de manière automatique, *via* des systèmes d'autorégulation des presses. Une fois la valeur consigne de force de compression définie, le système de régulation de la presse considère donc que les variations de force sont liées à des variations de la masse. La boucle de régulation primaire est le système permettant de réajuster

le volume de remplissage (donc la masse du comprimé) en fonction des variations de force de compression, pour revenir à la valeur consigne.

➤ **L'épaisseur :**

Une fois la masse réglée (volume de remplissage défini), il va falloir régler l'épaisseur du comprimé. Celle-ci dépend de la hauteur de tranche, c'est-à-dire de l'écartement entre les poinçons supérieurs et inférieurs. Pour un volume de remplissage donné, plus la hauteur de tranche est faible, plus les poinçons vont se rapprocher, augmentant ainsi la contrainte exercée sur le lit de poudre. Cela va avoir deux conséquences : la force de compression mesurée (résultante de la résistance de la poudre à la contrainte) va augmenter, et l'épaisseur du comprimé obtenu va diminuer.

### 2.2.2.5 Défaut de fabrication des comprimés

De nombreuses problématiques entraînant des non-conformités peuvent être rencontrées au cours de la fabrication des comprimés. Les plus fréquemment rencontrées sont listées ci-dessous :

➤ **Le clivage :**

C'est un des problèmes les plus courants : le terme de clivage fait référence à la rupture du comprimé dans le sens de l'épaisseur, après son éjection de la presse (figure 12).

Les substances à forte tendance élastique ont un lien direct avec le clivage<sup>(23)</sup> : les déformations élastiques du comprimé engendrées suite aux pressions appliquées, peuvent initier des dommages localisés<sup>(18)</sup> entraînant l'apparition de ce phénomène. Mais il est également accentué par un TH trop faible et par l'air piégé lors du cycle de compression, cassant les liaisons entre les particules. Une étape de pré-compression permet de chasser une grande partie de l'air contenu dans les substances utilisées. L'utilisation de liants, qui renforcent les liaisons inter-particulaires, ainsi qu'une granulation permettent de limiter le clivage<sup>(24)</sup>.



Figure 12 : Exemple de phénomène de clivage<sup>(25)</sup>

➤ **Le collage :**

Le collage de la poudre peut apparaître au niveau des poinçons dans plusieurs situations, comme par exemple lorsque le TH est trop élevé ou bien que la lubrification est insuffisante. Ce phénomène va rendre les gravures moins lisibles, les surfaces des comprimés moins lisses et brillantes, et dans certains cas aller jusqu'à arracher des petits fragments de la surface des comprimés (provoquant une perte de masse). Le collage peut également encrasser la machine.

Le même phénomène est parfois observé au niveau de la matrice, appelé dans ce cas grippage<sup>(26)</sup>. Le grippage se manifeste par une augmentation des forces requises pour éjecter le comprimé hors de la matrice, et par l'apparition de stries verticales sur les tranches. Là encore, un encrassement de la machine est possible.

➤ **Un mauvais écoulement :**

Comme évoqué précédemment, l'écoulement du grain est important pour assurer l'uniformité de masse de chaque comprimé. Un mauvais écoulement du grain provoquera le non-respect de cette uniformité, le volume de poudre déterminant la masse du comprimé. L'écoulement peut être amélioré par ajout d'excipients comme les liants et les lubrifiants.

### **3. Les contrôles qualités du comprimé**

Les médicaments sont soumis à de nombreux contrôles pour s'assurer de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité. Il en existe tout le long du cycle de production, de la matière première au conditionnement.

Dans le cas des comprimés, ces contrôles interviennent lors du processus de fabrication mais également une fois finis.

Ceux réalisés au cours même de la fabrication des comprimés, en atelier de production, sont appelés les In Process Control (IPC). Ils sont nécessaires pour vérifier le bon déroulement de la compression et ajuster les paramètres de fabrication s'il le faut.

Tous ceux mentionnés dans les prochaines parties ont comme référence de norme et de conformité la Ph Eur. Cette liste de tests n'est pas exhaustive, des contrôles supplémentaires pouvant être effectués en fonction des nécessités.

### 3.1 Uniformité de masse (Ph. Eur. 2.9.5)

Ce test est réalisé en cours de production et aide au pilotage du procédé. Il consiste à prélever au hasard et peser individuellement 20 comprimés, puis déterminer leur masse moyenne. L'écart limite, exprimé en pourcentage, entre la masse d'un comprimé et la moyenne  $\mu$  des masses individuelles doit être de :

+/- 10 % si  $\mu \leq 80$  mg

+/- 7,5 % si  $\mu$  est entre 80 et 250 mg

+/- 5 % si  $\mu \geq 250$  mg

Aucun comprimé ne doit avoir une masse de plus du double de l'écart limite à la moyenne. Au maximum 2 comprimés présentant un écart supérieur à l'écart limite de masse peuvent être tolérés.

### 3.2 Résistance à la rupture (Ph Eur. 2.9.8)

Ce test est réalisé en cours de production et aide au pilotage du procédé. A l'aide d'un Duromètre (figure 13), une pression constante est exercée sur le comprimé placé entre deux mâchoires, jusqu'à écrasement de celui-ci<sup>(5)</sup>. Le test est réalisé sur 10 comprimés. Les spécifications sont propres à chaque comprimé et sont décrites dans le dossier d'AMM enregistré à son effet.



Figure 13 : Duromètre de la marque PharmaTest<sup>(27)</sup>

### 3.3 Epaisseur

Ce test est réalisé en cours de production et aide au pilotage du procédé. L'épaisseur des comprimés est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse, généralement intégré sur le Duromètre. L'épaisseur au centre et aux bords du comprimé, ainsi que le rayon de courbure peuvent éventuellement être aussi mesurés. Les spécifications sont propres à chaque comprimé et sont décrites dans le dossier d'AMM enregistré à son effet.

### 3.4 Friabilité (Ph. Eur. 2.9.7)

Ce test peut être réalisé en cours de production ou bien au laboratoire de contrôle qualité (LCQ) sur un échantillon représentatif d'un lot. A l'aide d'un Friabilimètre (figure 14), les comprimés vont subir des chocs et frottements pour évaluer les signes d'abrasion ou de rupture.

L'essai est réalisé sur une masse de comprimés proche de 6,5 g si la masse d'un comprimé est inférieure ou égale à 650 mg, ou bien sur 10 comprimés entiers si elle est supérieure à 650 mg. Le résultat est exprimé par un pourcentage de perte par rapport à la masse initiale, la Ph. Eur. recommandant de ne pas excéder 1 % pour la plupart des produits, sans interdire de proposer une autre spécification.



Figure 14 : Friabilimètre de la marque Sotax<sup>(28)</sup>

### 3.5 Contrôle d'aspect visuel

Les comprimés contrôlés doivent présenter une surface lisse, d'une couleur homogène, sans présence de défaut de qualité (friabilité, impacts ou autres).

L'aspect du comprimé doit correspondre exactement à la description mentionnée dans le dossier d'AMM enregistré à son effet.

### 3.6 Uniformité de teneur (Ph. Eur. 2.9.6)

Ce test est généralement réalisé au LCQ sur un échantillon représentatif du lot, une fois la production terminée. Il consiste à déterminer la teneur individuelle en SA d'un échantillon de 10 comprimés prélevés au hasard, celle-ci devant être comprise entre 85 et 115 % de la teneur moyenne en SA de l'échantillon.

Si la teneur individuelle d'un seul comprimé de l'échantillon est comprise entre 75 et 125 % de la moyenne, le dosage doit être alors effectué sur 20 comprimés supplémentaires et une seule unité peut alors être située entre 75 et 125 % de la moyenne.

### 3.7 Test de désagrégation (Ph. Eur. 2.9.1)

Ce test est réalisé au LCQ sur un échantillon représentatif du lot, et consiste à déterminer le temps au bout duquel les comprimés se désagrègent dans un milieu liquide porté à 37°C (figure 15).

Le test est réalisé sur 6 comprimés prélevés au hasard, placés chacun dans un tube d'un ensemble support/panier. La Ph. Eur. recommande que les comprimés doivent être totalement désagrégés dans une limite de temps établie en fonction du type de comprimé :

- < 15 min pour les comprimés nus
- < 30 min pour les comprimés pelliculés
- < 60 min pour les comprimés enrobés



Figure 15 : Appareil pour test de désagrégation de marque PharmaTest<sup>(29)</sup>

### 3.8 Test de dissolution (Ph. Eur. 2.9.3)

Ce test est réalisé au LCQ sur un échantillon représentatif du lot. Les comprimés sont placés dans un bain de dissolution (figure 16) où la vitesse de libération des SA est mesurée. Une SA ne peut être absorbé qu'une fois le comprimé totalement dissous, la désagrégation n'étant donc pas une preuve à elle seule que la SA est libéré. Le pourcentage de SA dissous est calculé à des temps de prélèvements définis.

Si un test de dissolution est effectué, le test de désagrégation n'est alors pas obligatoire<sup>(5)</sup>.



Figure 16 : Appareil pour test de dissolution de marque PharmaTest<sup>(30)</sup>

### 3.9 Contrôle qualité microbiologique (Ph. Eur. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4)

Lors de la fabrication d'une préparation pharmaceutique, quelle que soit la formulation, la qualité microbiologique doit être assurée. Cela passe par des mesures appropriées tout au long du circuit du médicament, toujours dans le bon respect des BPF.

Selon la catégorie du médicament, les exigences de la Ph Eur varient. Pour les comprimés, qui sont des préparations non obligatoirement stériles, elle stipule qu'au maximum  $10^3$  UFC (unités formant colonie) de germes aérobies et  $10^2$  UFC de moisissures et levures par gramme doivent être retrouvées lors du contrôle microbiologique effectué au LCQ.

## CAS PRATIQUE : VALIDATION DE PROCÉDE EN COMPRESSION

## 1. Business Case / Contexte

## 1.1 Constat

Sur le site de Merck à Semoy, des difficultés récurrentes lors du conditionnement des comprimés de Glucophage XR 1000 (GXR 1000) en blisters ont été attribuées à des épaisseurs de comprimés élevées.

Actuellement, le dossier d'AMM correspondant au produit GXR 1000 ne mentionne pas de limites de spécifications précise, mais uniquement une épaisseur d'environ 8,0 mm. Sur le site de Semoy, les spécifications sont comprises entre 8,0 et 8,4 mm. Elles ont été définies lors de la validation initiale du procédé.

Néanmoins, des non-conformités récurrentes sont rencontrées sur ce critère. En routine, les valeurs individuelles sont centrées sur 8,35 mm environ, et les valeurs individuelles mesurées lors des contrôles en cours de compression sont comprises entre 8,15 et 8,45 mm. Certains lots peuvent présenter un décentrage plus marqué, avec des valeurs individuelles comprises entre 8,3 et 8,7 mm.

Les figures suivantes présentent les cartes de contrôles des épaisseurs individuelles issues d'un suivi sur 30 lots du GXR 1000 en 2016 (figure 17) et en 2018 (figure 18).

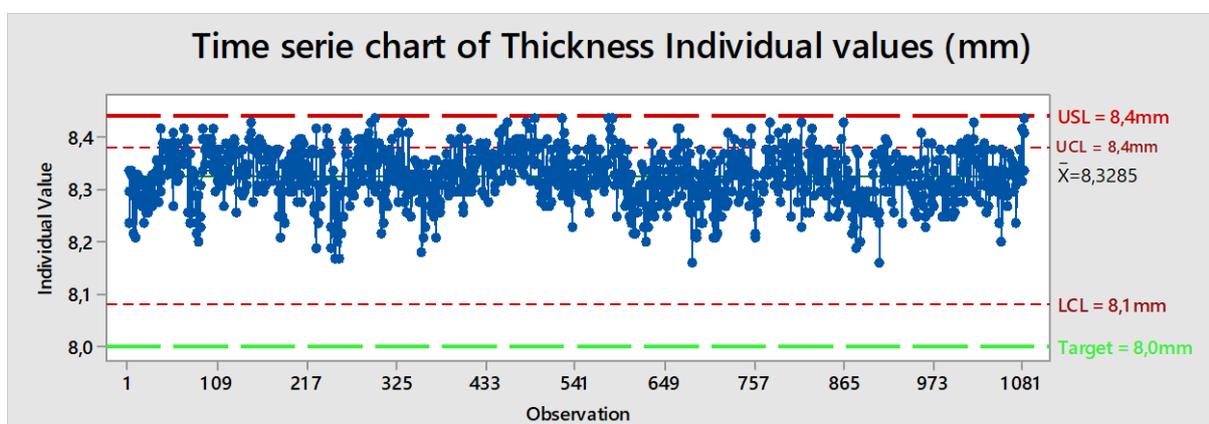


Figure 17 : Carte de contrôle des épaisseurs du GXR 1000 (2016)

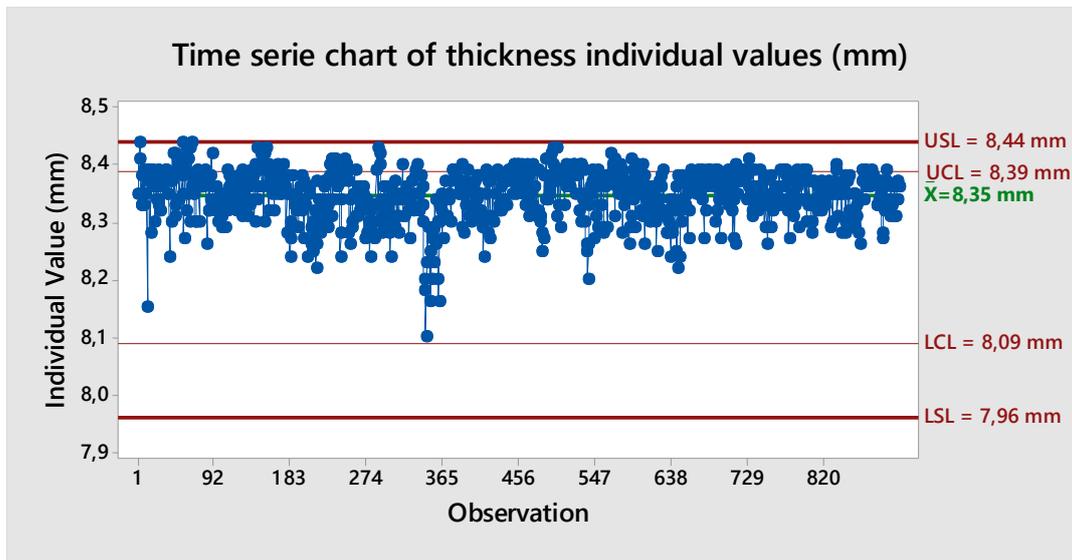


Figure 18 : Carte de contrôle des épaisseurs du GXR 1000 (2018)

Ces épaisseurs élevées ne constituent pas une non-compliance, aucune spécification précise n'étant mentionnée dans le dossier d'AMM. Cependant, elles sont significativement décentrées par rapport à la cible mentionnée.

Cette problématique est liée à la conception, aux caractéristiques du comprimé et à la densité du grain. Par conséquent, cela entraîne des difficultés de réglages des équipements en compression pour tenter de s'approcher au mieux de la cible, mais également une faible performance en conditionnement, due au blocage des lyres d'alimentation : à partir d'une épaisseur de 8,45 mm, le comprimé commence à frotter de façon importante sur les parois du système d'alimentation, et à partir de 8,50 mm il peut le bloquer complètement, provoquant l'arrêt de la machine pour débloquer le comprimé en cause. Dans certains cas extrêmes, les comprimés peuvent être trop épais pour les alvéoles des blisters. Cela représente pour l'entreprise une perte économique considérable, une perte de temps et de production.

Après étude de deux options (modification de l'outillage de conditionnement ou modification de la forme du comprimé), l'option choisie pour réduire ces non-conformités a été de changer l'outillage de compression, c'est-à-dire les poinçons, de façon à augmenter le rayon de courbure du comprimé et ainsi obtenir un comprimé moins épais. Ce choix a été orienté à la fois par des critères de coût (le changement de l'outillage de compression étant moins onéreux que le changement du système d'alimentation des lignes de conditionnement concernées) et de compliance réglementaire (avec de nouveaux poinçons, la spécification va pouvoir être recentrée sur 8,0 mm comme le précise le dossier d'AMM).

Des premiers essais sont d'abord réalisés avec les nouveaux poinçons. Les comprimés produits ont été envoyés à la Business Franchise Diabetes de Merck pour un contrôle visuel et pour déterminer une potentielle détectabilité par le patient.

Une autre partie des comprimés est envoyée au fournisseur de lyres pour s'assurer du format nécessaire de celles-ci au conditionnement.

Suite à ces essais, une validation de procédé sur quatre lots est effectuée pour valider l'utilisation des nouveaux poinçons en compression sur le GXR 1000. L'objectif de cette validation est donc de recentrer les valeurs individuelles d'épaisseur des comprimés entre 7,8 et 8,2 mm, au lieu de 8,0 à 8,4 mm actuellement. Les spécifications des autres critères doivent également toujours être respectées.

Des contrôles en cours de production et lors du conditionnement sont réalisés sur chaque lot, puis analysés statistiquement. Ces résultats permettent de conclure ou non sur l'efficacité de l'utilisation des nouveaux poinçons pour résoudre les problèmes d'épaisseur en conditionnement constatés initialement.

## 1.2 Options envisageables

### ➤ Option 1 : Implémentation de nouveaux poinçons

L'idée dans cette option est de changer les poinçons de compression actuels, par d'autres ayant un rayon de courbure plus important, pour obtenir des comprimés aux épaisseurs moins importantes et ainsi se rapprocher de la cible à 8,0 mm. La résistance à la rupture des comprimés ne devra pas pour autant être moins importante qu'actuellement, car ceux-ci sont déjà assez fragiles.

L'avantage de cette option serait de respecter une valeur cible en épaisseur proche des 8,0 mm mentionnés dans le dossier d'AMM. Cela permettrait également de recentrer la dose de SA à la cible (1000 mg) : en effet, afin de respecter les spécifications d'épaisseur, les opérateurs de compression ont parfois tendance à produire à des masses légèrement inférieures à la cible, ce qui a pour effet d'obtenir des comprimés présentant une teneur conforme mais légèrement inférieure à 1000 mg en moyenne.

Enfin, aucun impact réglementaire n'est à prévoir dans cette option, seule une qualification de l'outillage et une validation de procédé étant nécessaire. En revanche, les fournisseurs de lyres devront confirmer que les nouveaux comprimés ne nécessitent pas de changement de système d'alimentation au conditionnement, et la nouvelle forme devra être approuvée par la Business Franchise Diabetes de Merck, qui réalisera un contrôle visuel et une potentielle détection du changement par le patient.

➤ **Option 2 : Changer d'équipements au conditionnement**

La deuxième option envisagée est de conserver la forme actuelle des comprimés mais d'adapter les lignes de conditionnement. Cette option serait assez onéreuse (de l'ordre de 70 000 € contre 30 000€ pour l'option 1), puisque cela impliquerait de changer les lyres d'alimentation des comprimés pour qu'elles soient adaptées à leur forme, mais également de modifier le système de thermoformage pour obtenir des blisters adaptés aux nouveaux comprimés. Il n'y aurait alors plus de problèmes d'alimentation ou de rupture des alvéoles.

En revanche, les valeurs en épaisseurs resteront élevées et loin des spécifications, avec un risque d'écart augmenté au fil du temps. Ces équipements devront passer par une étape de qualification, le tout demandant un temps non négligeable, bloquant une partie des lignes de conditionnement.

➤ **Option retenue : Option 1, Implémentation de nouveaux poinçons**

Au vu des avantages et inconvénients de chaque option, l'option retenue a donc été de changer les poinçons de compression. Le but étant de diminuer les épaisseurs des comprimés, les spécifications doivent être elles aussi diminuées, comprises pour la suite entre 7,8 et 8,2 mm et recentrées par rapport à la cible à 8,0 mm.

Ainsi, un rayon de courbure du poinçon plus important permettra d'obtenir un comprimé moins épais, permettant de se rapprocher de la cible. Ces épaisseurs plus basses permettront ainsi d'éviter le blocage des lyres d'alimentation, la rupture des alvéoles des blisters et donc les problèmes de conditionnement.

Des premiers essais sont réalisés à l'aide des nouveaux poinçons de compression, pour s'assurer de la conformité des épaisseurs obtenues.

Ci-dessous (figure 19) sont présentés des schémas des comprimés réalisés avec les anciens et les nouveaux poinçons. Ce sont en fait des projections réalisées à partir des données fournies au fabricant de poinçons (anciens plans et données d'épaisseurs). Le fabricant a conçu les poinçons pour répondre aux exigences suivantes :

- Pouvoir garder les mêmes matrices.
- Réduire l'épaisseur pour la centrer sur 8,0 mm.

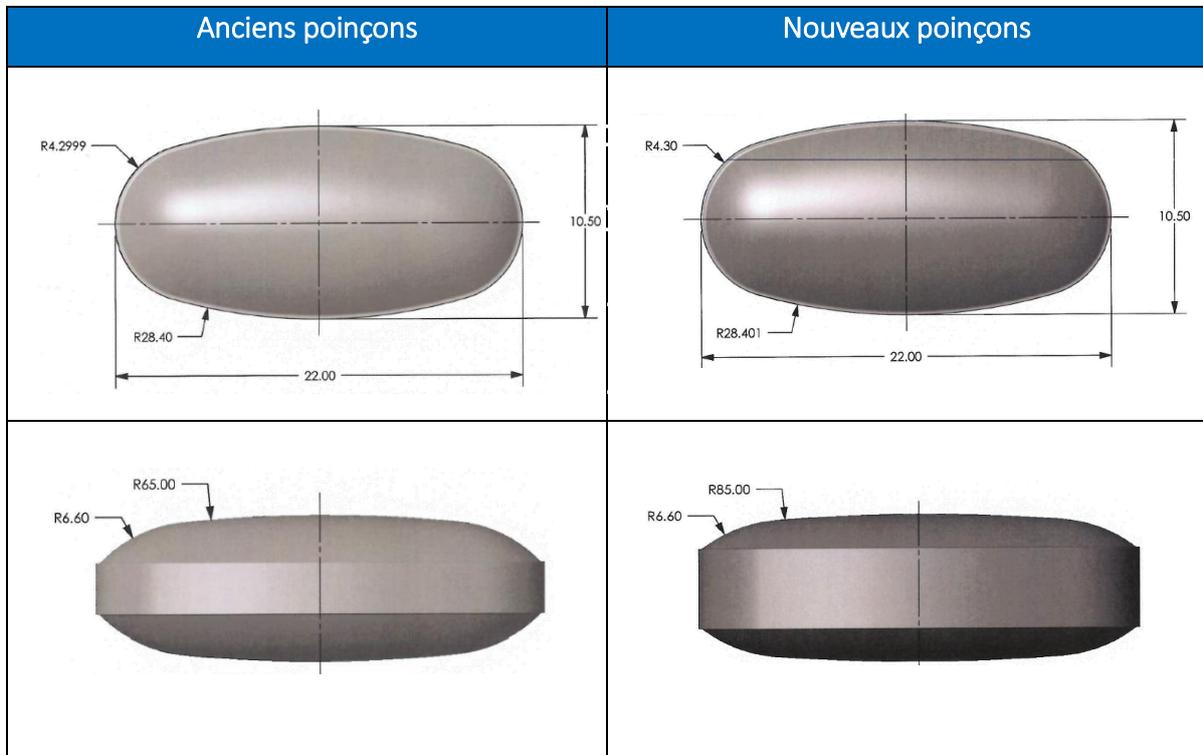


Figure 19 : Comparaisons des comprimés obtenus avec les anciens et les nouveaux poinçons

## 2. Déroulement des essais

### 2.1 Production du lot

#### 2.1.1 Profils de comprimabilité

Les essais avec les nouveaux poinçons se sont déroulés à l'aide d'une presse Fette P2200. Les nouveaux poinçons seront montés avec une tourelle à segments Euro D équipée de 30 postes. Le lot d'essai sera produit selon les paramètres déterminés sur une première partie de lot, sur lequel sont réalisés les profils de comprimabilité. La comprimabilité d'un grain correspond à la capacité du grain à acquérir de la cohésion sous l'effet d'une contrainte, par la formation de liaisons inter-particulaires.

Ces profils ont pour but de définir et de valider différentes vitesses de la presse associées à des plages de vitesse fill-ô-matic (alimentation), ainsi que des plages de forces de compression associées à des plages de force de pré-compression, permettant de définir des fourchettes de paramètres utilisables en routine.

Avoir de plus grandes étendues de paramètres permettra aux opérateurs plus de souplesse pour s'adapter aux variations normales du grain, tout en ayant des IPC conformes. Ainsi, des contrôles réguliers seront réalisés pour s'assurer de la conformité du produit sortant.

Pour ce faire, les paramètres testés seront les suivants :

- **Couples vitesse presse/vitesse fill-ô-matic (VP/V FOM)**

L'objectif est de tester des vitesses presse entre les paramètres qualifiés de la presse, puis d'adapter la vitesse fill-ô-matic afin d'obtenir un SREL stable et, selon les normes internes, inférieur à 7 % (cible à 5 %). Le SREL représente la variation des forces de compression. Il est considéré comme étant directement lié à la variation du volume de poudre distribué dans les matrices et par conséquent, la masse du comprimé sortant.

Le but est alors de réussir à valider une vitesse presse la plus élevée possible pour augmenter la productivité, tout en respectant les spécifications des IPC et en assurant la stabilité du procédé (SREL faible).

Pour chaque vitesse presse, plusieurs vitesses FOM sont donc testées.

Pour chaque couple de vitesse presse et vitesse FOM, des contrôles IPC seront réalisés sur :

- 10 comprimés pour la masse
- 5 comprimés pour l'épaisseur
- 10 comprimés pour la résistance à la rupture
- 20 comprimés pour le contrôle d'aspect

De plus, des tests de dissolution et de dosages unitaires seront réalisés sur les couples considérés comme des « worst cases », c'est-à-dire aux conditions de compression les plus à risques (tableau 2) :

- Couple VP/V FOM mini/maxi : c'est pour ce couple que le risque de sur-lubrification dans le distributeur est maximal. Cela pourrait donc représenter un risque en termes de cohésion du comprimé et de dissolution.
- Couple VP/V FOM maxi/maxi : c'est pour ce couple que le niveau de vibrations, et par conséquent le risque de démélange, est le plus élevé.

		Vitesse presse (cps/h)		
		40 000	A déterminer	150 000
Vitesse fill-ô-matic (trs/m)	90	intermédiaire	intermédiaire	intermédiaire
	A déterminer	intermédiaire	intermédiaire	intermédiaire
	220	mini/maxi	intermédiaire	maxi/maxi

	Des prélèvements de 6 comprimés pour les profils de dissolution et de 3 comprimés pour les uniformités de teneur sont effectués. Ils seront conservés et utilisés en fonction des résultats de dissolution des couples maxi/maxi et mini/maxi
	Des prélèvements de 6 comprimés pour les profils de dissolution et de 3 comprimés pour les uniformités de teneur sont effectués

Tableau 2 : Profils de comprimabilité du couple de vitesses

- **Couples force de compression / force de pré-compression (FC/FPC)**

Une fois le couple idéal VP/V FOM fixé, c'est-à-dire alliant un SREL acceptable, des IPC conformes et une cadence la plus élevée possible, on peut alors tester les différents couples de force de compression/force de pré-compression.

Le but est de réussir à valider des forces les plus basses possibles, pour limiter l'effort demandé à la presse et ainsi optimiser sa longévité et celle de l'outillage de compression, mais aussi pour éviter de fragiliser les comprimés par une compression au-delà des forces utiles.

Cependant, il est nécessaire de maintenir des IPC conformes, notamment en épaisseur, paramètre primordial lors de cet essai.

De même que pour les couples VP/V FOM, des contrôles IPC (masse, épaisseur, résistance à la rupture et aspect) seront réalisés pour chaque couple FC/FPC. Des tests de dissolution et de dosages unitaires seront également réalisés sur les « worst cases » (tableau 3).

		Force de compression (kN)		
		20	A déterminer	45
Force de pré-compression (kN)	3	mini/mini	intermédiaire	intermédiaire
	A déterminer	intermédiaire	intermédiaire	intermédiaire
	13	intermédiaire	intermédiaire	maxi/maxi

	Un prélèvement de 12 comprimés pour les friabilités est effectué. Ces prélèvements seront conservés et utilisés en fonction des résultats de dissolution des couples mini/mini et maxi/maxi
	Des prélèvements de 6 comprimés pour les profils de dissolution et de 12 comprimés pour les friabilités sont effectués

Tableau 3 : Profils de comprimabilité du couple de forces

D'autres couples FC/FPC pourront être testés en fonction des résultats relatifs aux couples pré-établis. La force de compression maximale sera limitée par la charge admissible du poinçon utilisé (60 kN).

Les résultats des profils de comprimabilité sont établis au fur et à mesure de leur avancement. Ainsi, une fois tous les couples de vitesses et de forces testés, cela permet de prendre une décision rapidement quant aux paramètres utilisés pour la suite de la production du lot en routine. Les profils de comprimabilité sont présents en *Annexe 1*.

### 2.1.2 Paramètres utilisés

Les profils de comprimabilité ont été réalisés de manière à définir les bornes des paramètres utilisables sur cette la presse Fette P2200 pour le GXR 1000.

Les résultats obtenus pour chaque couple de vitesses sont mentionnés dans le tableau 4.

		Vitesse fill-ô-matic (trs/min)		
		150	180	200
Vitesse presse (cps/h)	40 000	SREL : 3,4 IPC : Conformes	SREL : 3,6 IPC : Conformes	SREL : 3,6 IPC : Conformes
	55 000	SREL : 4,3 IPC : Conformes	SREL : 4,9 IPC : Conformes	SREL : 4,6 IPC : Conformes
	70 000	SREL : 5,0 IPC : Conformes	SREL : 4,1 IPC : Conformes	SREL : 4,1 IPC : Conformes

Tableau 4 : Résultats des profils de comprimabilité du couple de vitesses

Tous les résultats IPC (masse, épaisseur, dureté, aspect) sont conformes aux spécifications.

Les résultats obtenus pour chaque couple de forces sont mentionnés dans le tableau 5.

		Force de compression (kN)		
		35	40	45
Force de pré-compression (kN)	3	SREL: 5,4 IPC : Conformes	SREL : 4,2 IPC : Conformes	SREL : 5,0 IPC : Conformes
	8	SREL : 5,0 IPC : Conformes	SREL : 4,9 IPC : Conformes	SREL : 4,6 IPC : Conformes
	13	SREL : 5,6 IPC : Conformes	SREL : 4,9 IPC : Conformes	SREL : 4,8 IPC : Conformes

Tableau 5 : Résultats des profils de comprimabilité du couple de forces

Tous les résultats IPC (masse, épaisseur, dureté, aspect) sont conformes aux spécifications.

## 2.2 Analyse des résultats

### 2.2.1 Résultats complémentaires des profils de comprimabilité

#### 2.2.1.1 Friabilité (contrôles supplémentaires)

Des contrôles de friabilité ont été réalisés sur tous les couples de forces testés.

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 6.

		Force de compression (kN)			Conformité
		35	40	45	
Force de pré-compression (kN)	3	0,12 %	0,08 %	0,08 %	CONFORME
	8	0,13 %	0,10 %	0,06 %	CONFORME
	13	0,14 %	0,12 %	0,06 %	CONFORME
Spécifications		< 1,0 %			

Tableau 6 : Résultats des contrôles de friabilité des couples de forces réalisés lors de l'essai

Toutes les friabilités pour chaque couple de forces sont conformes aux spécifications.

#### 2.2.1.2 Dissolution (contrôles supplémentaires)

Des tests de dissolutions ont été effectués :

- Pour les couples de vitesses : sur les couples mini/maxi et maxi/maxi
- Pour les couples de forces : sur les couples mini/mini et maxi/maxi

Les résultats de dissolutions sont mentionnés dans le tableau 7 et les profils de dissolution sur la figure 20.

Couple testés		Profil de dissolution			Conformité
		1 h	3 h	10 h	
Vitesses	Mini/Maxi	25	49	87	CONFORME
	Maxi/Maxi	25	49	87	CONFORME
Forces	Mini/Mini	26	49	87	CONFORME
	Maxi/Maxi	26	50	87	CONFORME
Spécifications (%)		20 – 40	45 – 65	> 80	CONFORME

Tableau 7 : Résultats des tests de dissolution réalisés lors de l'essai

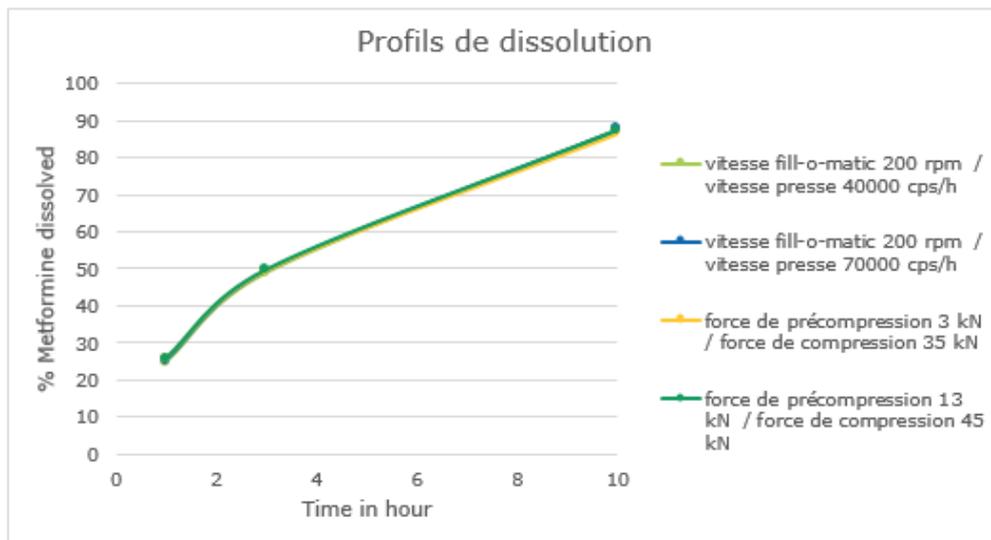


Figure 20 : Profils de dissolution des couples testés lors de l'essai

Les tests de dissolution ont été réalisés pour démontrer que les comprimés produits avec les couples worst-case (ici mini/maxi et maxi/maxi) de vitesse presse et vitesse FOM sont conformes en dissolution. De même pour les couples mini/mini et maxi/maxi des forces de compression et pré-compression. Chaque couple testé a une dissolution conforme aux spécifications.

### 2.2.1.3 Uniformité de teneur (contrôles supplémentaires)

Pour les uniformités de teneur, il a été décidé d'analyser les couples de vitesses mini/maxi et maxi/maxi. En termes de spécifications, le dosage doit être compris entre 85 et 115 % du dosage moyen obtenu, égal dans ce cas-là à 980,9 mg.

Les résultats des uniformités de teneur sont mentionnés dans le tableau 8.

		Dosage (%)	Moyenne (%)	Dosage (mg/cp)	Spécifications	Conformité
Couples vitesses	Mini/Maxi	98,4	98,2	983,7	Chaque teneur individuelle est compris entre 85 et 115 % de la moyenne réelle de l'échantillon soit : 833,8 – 1128,1 mg/cp	CONFORME
		98,0		980,0		CONFORME
		98,2		982,0		CONFORME
	Maxi/Maxi	97,9	98,0	978,9		CONFORME
		97,9		979,4		CONFORME
		98,2		981,6		CONFORME
	Moyenne (%)	98,1		980,9		CONFORME

Tableau 8 : Résultats des contrôles d'uniformité de teneur réalisés lors de l'essai

Pour les deux couples de vitesses testés, les résultats d'uniformité de teneur sont conformes aux spécifications.

### 2.2.2 Résultats en cours de production

Les paramètres utilisés au cours de la production du lot d'essai sont ceux pour lesquels les meilleurs résultats IPC ont été obtenus lors des profils de comprimabilité. Ces paramètres sont les suivants :

- Vitesse presse : 70 000 cps/h
- Vitesse fill-ô-matic : 160 trs/min
- Force de compression : 45 kN
- Force de pré-compression 13 kN

Les résultats présentés dans les parties suivantes synthétisent tous les résultats obtenus durant la production du lot d'essai, en s'attardant sur l'épaisseur, paramètre clef.

Remarque : Les contrôles au deuxième tiers de la sachet n°1 n'ont pas pu être réalisés suite au grand nombre de déchets générés lors des profils de comprimabilité. Le taux de remplissage des deux sachets n'aurait pas été équivalent pour les essais au conditionnement.

Pour cela, il a donc été décidé d'équilibrer les deux sachets et d'arrêter la première plus tôt que prévu.

### 2.2.2.1 Epaisseurs (IPC)

Le tableau 9 présente les résultats détaillé des épaisseurs obtenues durant le lot d'essai.

Numéro échantillon	Début lot	1 <sup>er</sup> tiers sachet n°1	2 <sup>ème</sup> tiers sachet n°1	Début sachet n°2	1 <sup>er</sup> tiers sachet n°2	2 <sup>ème</sup> tiers sachet n°2	Fin lot
1	8,01	7,88		7,93	7,88	7,82	7,95
2	7,96	7,92		7,94	8,00	7,94	7,99
3	7,95	7,91		7,97	8,12	7,94	7,91
4	7,89	7,94		8,03	7,87	7,85	8,06
5	7,95	7,89		7,96	7,95	7,88	7,97
Moyenne par contrôle (mm)	7,95	7,91		7,97	7,96	7,89	7,98
Moyenne globale (mm)	<b>7,94 : Conforme</b>						
Ecart type par contrôle	0,04	0,02		0,04	0,10	0,05	0,06
Ecart type global	0,06						
<b>Spécifications* : 7,8 – 8,2 mm</b>							

\* Nouvelles spécifications d'épaisseurs définies

Tableau 9 : Résultats IPC des contrôles d'épaisseurs réalisés lors de l'essai

Les données ont été réunies sur un graphique (figure 21), afin d'en réaliser l'analyse statistique. Il apparaît que toutes les données individuelles d'épaisseur sont conformes et comprises dans les nouvelles spécifications (7,8 – 8,2 mm).

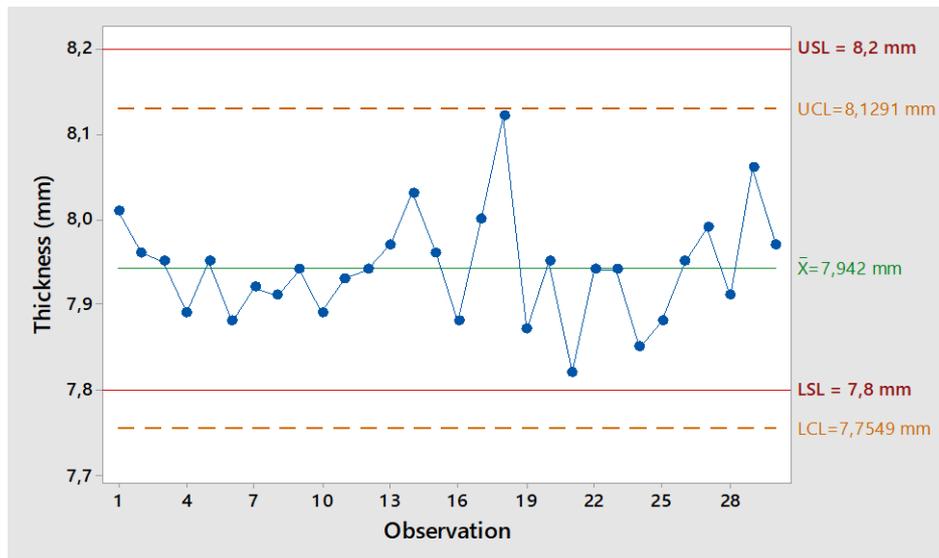


Figure 21 : Carte de contrôle des épaisseurs obtenues lors de l'essai

Remarque :  $USL = \text{Upper Specification Limit}$

$UCL = \text{Upper Control Limit}$

$LSL = \text{Lower Specification Limit}$

$LCL = \text{Lower Control Limit}$

Néanmoins celles-ci sont dispersées. Ce phénomène fait suite à un problème technique sur la presse à comprimer. Il n'a pas été possible de réaliser la production du lot en un seul jour.

La production du lot a été reprise après l'intervention de la maintenance et le changement de la pièce défectueuse, soit 12 jours après, ce qui peut avoir un impact sur la qualité du grain.

Par ailleurs, on constate que la limite de contrôle inférieure ne se trouve pas dans l'intervalle des limites de spécifications, ce qui laisse présager un procédé peu robuste et une forte probabilité d'obtenir des résultats en dehors des spécifications.

Ce paramètre sera à démontrer durant la validation de procédé suivant l'essai.

La figure 22 représente une comparaison des données individuelles obtenues avec les anciens poinçons (provenant d'un dossier de lot de routine) avec celles obtenues avec les nouveaux poinçons.

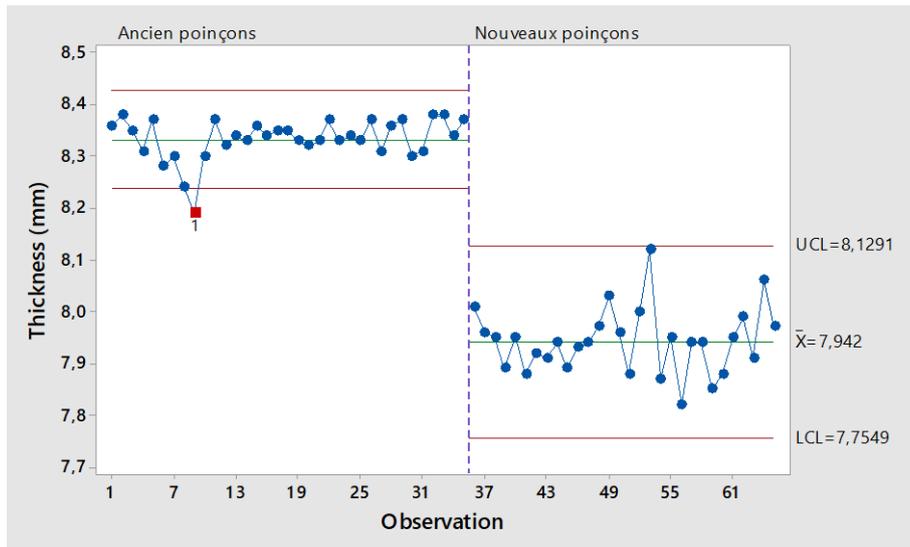


Figure 22 : Cartes de contrôles d'épaisseurs obtenues avec les anciens et les nouveaux poinçons

Il est constaté une nette diminution de l'épaisseur des comprimés obtenus avec les nouveaux poinçons, se rapprochant ainsi de la cible à 8,0 mm.

### 2.2.2.2 Résistance à la rupture (IPC)

Le tableau 10 présente les résultats obtenus de résistance à la rupture (sur 10 comprimés) pendant le lot d'essai :

	Début lot	1 <sup>er</sup> tiers saché n°1	2 <sup>ème</sup> tiers saché n°1	Début saché n°2	1 <sup>er</sup> tiers saché n°2	2 <sup>ème</sup> tiers saché n°2	Fin lot
Moyenne par contrôle	202,1	207,4		210,6	216,4	214	217
Moyenne globale	211,3 kN : Conforme						
Ecart type par contrôle	11,4	12,1		13,9	11,5	15,2	11,7
Ecart type global	13,3						
Spécifications : 150 – 300 kN (Cible : 220 kN)							

Tableau 10 : Résultats IPC des contrôles de résistance à la rupture réalisés lors de l'essai

Les données ont été réunies sur un graphique (figure 23), afin d'en réaliser l'analyse statistique.

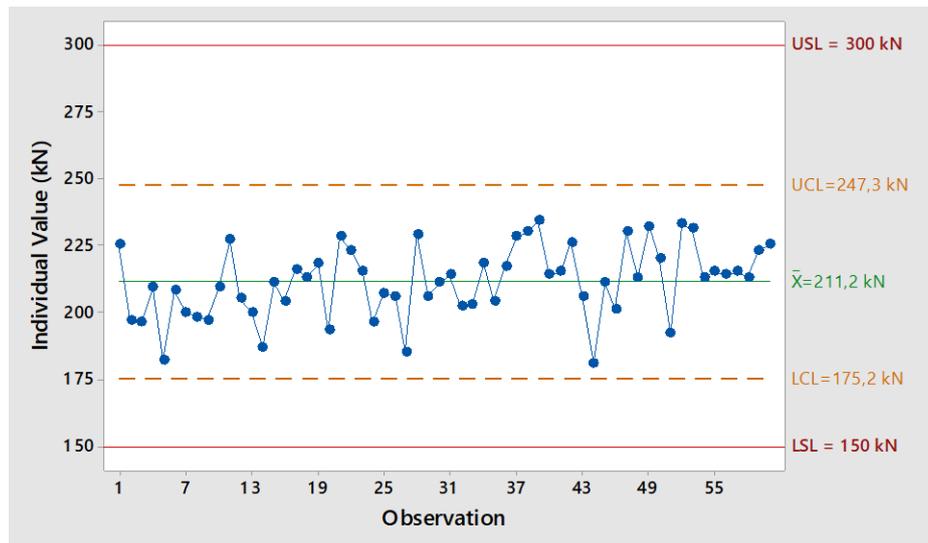


Figure 23 : Carte de contrôle des résistances des comprimés produits lors de l'essai

Toutes les valeurs de résistances à la rupture obtenues sont conformes aux spécifications (150 – 300 kN). Il est à noter qu'elles ne sont pas centrées au milieu des limites de spécifications, mais ceci est cohérent avec les résultats obtenus habituellement sur ce produit. Les limites de contrôles inférieure et supérieure se trouvent dans l'intervalle des limites de spécifications. Il peut donc être prédit que les résistances à la rupture des comprimés seront conformes aux spécifications lors de la validation.

### 2.2.2.3 Uniformité de masses selon les spécifications internes et masse moyenne (IPC)

Ci-dessous est présenté le tableau 11, récapitulatif des masses obtenues (sur 50 comprimés) durant le lot d'essai .

	Début lot	1 <sup>er</sup> tiers sache n°1	2 <sup>ème</sup> tiers sache n°1	Début sache n°2	1 <sup>er</sup> tiers sache n°2	2 <sup>ème</sup> tiers sache n°2	Fin lot
Moyenne par contrôle	1441,94	1436,76	/	1460,24	1442,58	1436,4	1439,92
Moyenne globale	1442,97 : Conforme						
Ecart type par contrôle	12,6	12,6		17,1	13,0	17,0	13,2
Ecart type global	16,4						
Spécifications : <u>Masses individuelles</u> : 1377 – 1521 mg <u>Masses moyennes</u> : 1413 – 1486 mg				Valeurs habituelles : 1427 – 1471 mg (Cible : 1449 mg)			

Tableau 11 : Résultats IPC des contrôles d'uniformité de masse et de masse moyenne réalisés lors de l'essai

Les données ont été réunies sur un graphique (figure 24), afin d'en réaliser l'analyse statistique :

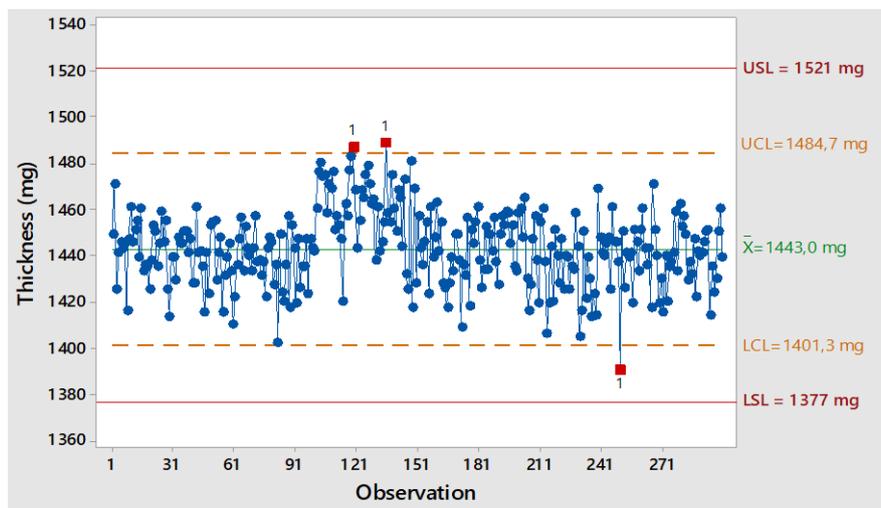


Figure 24 : Carte de contrôle des masses obtenues lors de l'essai

Toutes les masses individuelles obtenues sont conformes aux spécifications (1377 - 1521 kN).

Néanmoins, il existe ici aussi un changement de population. Ce phénomène fait suite au problème

technique évoqué auparavant et est donc dû aux paramètres de réglages utilisés, qui sont différents. Cela n'a aucun impact sur la production et sur la validation à venir.

Malgré cela, les limites de contrôles supérieure et inférieure se trouvent dans les limites de spécifications, ce qui permet de prédire un procédé robuste.

#### 2.2.2.4 Contrôle d'aspect visuel en cours de production (IPC)

Ci-dessous est présenté le tableau 12, récapitulatif des contrôles visuels réalisés en cours de production.

Numéro échantillon	Début lot	1 <sup>er</sup> tiers sache n°1	2 <sup>ème</sup> tiers sache n°1	Début sache n°2	1 <sup>er</sup> tiers sache n°2	2 <sup>ème</sup> tiers sache n°2	Fin lot
Mineur	0	0		0	0	0	0
Nature							
Spécifications	0	0	0	0	0	0	0
Majeur	0	0		0	0	0	0
Nature							
Spécifications	0	0	0	0	0	0	0
Critique	0	0		0	0	0	0
Nature							
Spécifications	0	0	0	0	0	0	0
Conformité	CONFORME	CONFORME		CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tableau 12 : Résultats IPC d'aspect visuel réalisés lors de l'essai

Durant cet essai, tous les contrôles d'aspect se sont révélés conformes aux spécifications. Aucun défaut n'est apparu durant le lot d'essai.

## 2.2.2.5 Contrôle d'aspect visuel en fin de production (IPC)

Ci-dessous est présenté le tableau récapitulatif des contrôles visuels réalisés en fin de production :

Echantillon	Sache n° 1	Sache n° 2
Réhibitoire	0	0
Nature		
Spécifications	0	0
Critique	0	0
Nature		
Spécifications	≤ 3	≤ 3
Majeur	0	0
Nature		
Spécifications	≤ 14	≤ 14
Mineur	0	2
Nature		Points noirs
Spécifications	≤ 21	≤ 21
Conformité	CONFORME	CONFORME

Tableau 13 : Résultats IPC d'aspect visuel réalisés en fin de production lors de l'essai

Durant cet essai, tous les contrôles d'aspect en fin de lot se sont révélés conformes aux spécifications. Aucun défaut n'est apparu durant le lot d'essai.

## 2.3 Conditionnement

Pour cet essai, les deux saches produites ont été passées au conditionnement pour déterminer si le design des lyres était adapté à la nouvelle forme des comprimés. La volonté est de s'assurer que les nouvelles épaisseurs (soit comprises entre 7,8 et 8,2 mm) n'engendrent aucun problème sur les lignes de conditionnement.

Pour cela, des tests de conditionnement ont été réalisés lors de la production du lot d'essai. Une Note Qualité (NQ), a été réalisée pour suivre le conditionnement de ces saches (*Annexe 2*).

Au regard des quantités peu importantes à conditionner, un remplissage allégé du dossier de lot est effectué, dont les conditions sont les suivantes :

- Le suivi de vide de ligne et de nettoyage est à réaliser.
- Pas de marquage nécessaire.
- Pas de test de démarrage nécessaire.
- Pas de réconciliation PSO nécessaire.
- Le vide de ligne est obligatoire après les tests, celui-ci étant à tracer sur le lot suivant.

Plusieurs conditions sont à vérifier lors de ces tests :

- Au démarrage, il s'agit de vérifier l'intégralité des 3 premiers cartons (contrôles conformes)
- Un test d'étanchéité est effectué pour vérifier l'intégrité des alvéoles, réalisé en même temps que les contrôles visuels
- Un contrôle des blisters est également réalisé : 15 boîtes sont prélevées tous les 10 cartons (équivalent à 315 blisters de 10 comprimés). Aucun défaut n'est accepté sur les 315 blisters de 10 comprimés
- La fluidité de l'alimentation des lyres, paramètre clé de la validation est évalué : un bon écoulement des comprimés est accepté pour moins de 2 % d'éjection

La première sache a été conditionnée sur une ligne de conditionnement en blisters IMA. Aucune anomalie n'est à déplorer : les contrôles de routine sont conformes, les contrôles d'étanchéité et visuels également, et enfin l'alimentation des lyres a été fluide.

La deuxième partie du lot d'essai a été conditionnée sur une seconde ligne de conditionnement en blisters IMA, plus récente, sur laquelle on applique des cadences plus élevées. Tous les contrôles de routine sont également conformes aux spécifications et aucun problème d'alimentation au niveau des lyres n'a été constaté.

La validation peut donc être réalisée, au vu des résultats obtenus sur les deux lignes de conditionnement.

## 2.4 Conclusions générales

Sur les plages de paramètres testées, les résultats IPC, de dissolution, de dosage et de friabilité sont conformes. Pour rappel, les plages testées ont été les suivantes :

- Vitesse presse : 40 000 – 70 000 cps/h
- Vitesse fill-ô-matic : 150 – 200 trs/min
- Force de compression : 35 – 45 kN
- Force de pré-compression : 3 – 13 kN

Les nouveaux poinçons n'impactent pas les caractéristiques critiques des comprimés et le procédé semble robuste. Ils permettent de recentrer les épaisseurs autour de la cible (8,0 mm), tout en maintenant des masses à la cible et des résistances des comprimés conformes.

De plus, la Business Franchise Diabetes de Merck a estimé que la différence entre les anciens et les nouveaux comprimés n'était pas détectable par les patients.

L'essai est donc satisfaisant et ces résultats doivent maintenant être confirmés, via la réalisation d'une validation de procédé qui, sous couvert de résultats conformes, permettra l'utilisation des nouveaux poinçons en production.

### 3. Déroulement de la validation

Une validation est l'établissement de la preuve, en conformité avec les lignes directrices des BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Elle sert à prouver la capacité de l'entreprise à produire conformément au dossier d'AMM, de manière reproductible et d'en apporter la preuve documentée, toujours dans le but de garantir aux patients la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit conçu.

Une validation est initialement réalisée :

- Dans le cadre de la mise en place d'un nouveau produit
- Dans le cadre de la mise en place d'un nouvel équipement

Mais tout procédé, notamment de production, comporte des axes d'amélioration. Dans ce contexte, un changement à n'importe quel niveau du procédé de fabrication du médicament, allant de la matière première à son conditionnement secondaire, doit faire l'objet d'une évaluation et le cas échéant, d'une étape de validation pour prouver que le produit n'est pas affecté.

La figure 25 présente le déroulement global d'une validation de procédé sur le site Merck Semoy.

CAS PRATIQUE : VALIDATION DE PROCÉDE EN COMPRESSION

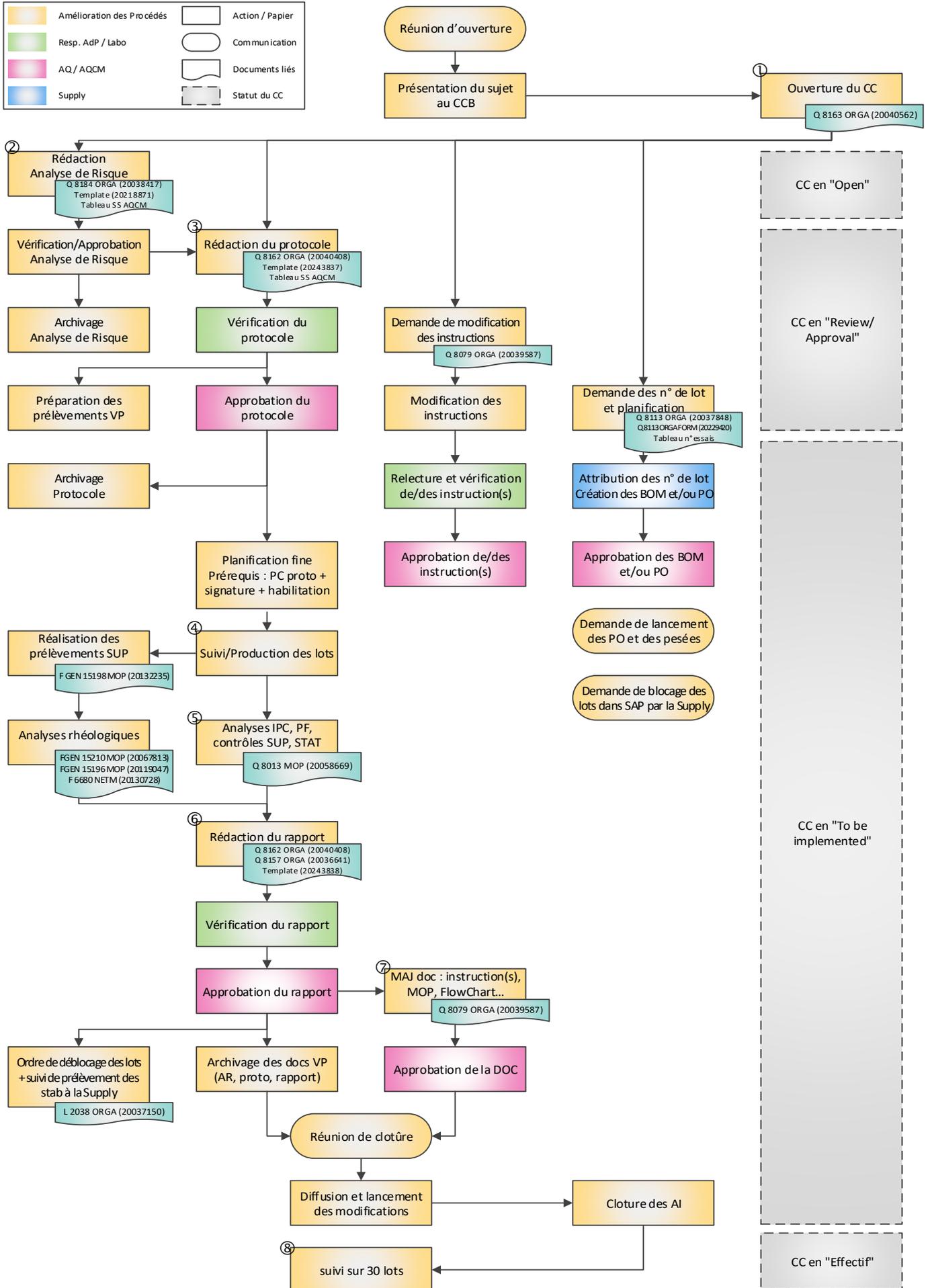


Figure 25 : Déroulement par étapes d'une validation de procédé

Les profils de comprimabilité réalisés au cours de l'essai ont permis d'obtenir les résultats suivants :

- Vitesse presse : **40 000 – 70 000 cps/h**
- Vitesse fill-ô-matic : **150 – 200 trs/min**
- Force de compression : **35 – 45 kN**
- Force de pré-compression : **3 – 13 kN**

Ainsi, l'objectif de la présente validation est de :

- Confirmer les résultats obtenus lors de l'essai et mettre en place les nouveaux poinçons
- Réviser les spécifications d'épaisseur actuellement mentionnées dans les instructions de compression (8,0 – 8,4 mm) de manière à les recentrer sur la cible du dossier réglementaire, étant d'environ 8,0 mm

Pour ce faire, des profils de comprimabilité ont été réalisés durant la production des lots de validation, conformément à la stratégie de qualification et de validation des procédés.

### **3.1 Réunion d'ouverture et Change Control (CC)**

Avant toute chose, il s'agit de fixer le périmètre du sujet. Aucun changement n'a été effectué sur l'étape de granulation, cette étape ayant donc été réalisée avec les paramètres actuels des instructions de granulation.

Pour ce qui est de la compression, comme lors de l'essai, il est prévu de réaliser des profils de comprimabilité au début de chaque lot pour définir les paramètres de compression. Il a été décidé pour cette validation sur le GXR 1000, d'effectuer l'étape de compression sur une presse Fette P2200.

La personne en charge de la validation peut alors lancer une réunion d'ouverture, réunissant les services impactés par le changement. Pour cette validation, les services présents sont les suivants :

- Le service Fabrication
- L'Assurance Qualité Change Management (AQCM)
- Le Laboratoire de Contrôle Qualité (LCQ)
- Le service Pharma Technology, Amélioration des Procédés
- La Supply Chain (SC)

La présentation du sujet, la faisabilité, les points importants tels que le planning, la presse utilisée, les paramètres utilisés et les différents impacts de la validation sont abordés au cours de cette réunion.

À la suite de cette réunion d'ouverture, la validation doit être présentée au Change Control Board (CCB) d'une fréquence bimensuelle. Le CCB réunit des représentants de chaque service et délibère sur les différents projets du site en évaluant leur faisabilité ainsi que leurs impacts réglementaires, qualité, sécurité et budgétaire.

Lorsqu'un changement est approuvé, il fait alors l'objet d'un numéro de Change Control (CC) : c'est le lancement officiel de la validation.

Tous les CC de l'entreprise sont suivis et gérés dans le logiciel TrackWise. Un CC se décompose en plusieurs étapes, nommés action items, mentionnant chacun le sujet, les exigences, les actions à effectuer, la conformité et l'accomplissement de chaque étape.

### **3.2 Rédaction de l'analyse de risque et du protocole**

Un changement comporte toujours des risques. Il est donc important de pouvoir les identifier et les évaluer, pour pouvoir les anticiper et donc les contrôler. Ainsi, la criticité de chaque étape doit être identifiée au regard de la maîtrise du procédé et du produit, par le biais d'une analyse de risques de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité). La criticité est établie selon la détectabilité, la gravité et l'occurrence des événements à risques. Les paramètres à étudier au cours de la validation sont définis sur la base des conclusions de l'analyse de risques.

Sur la base des conclusions de l'analyse de risques, le protocole de validation est rédigé. Celui-ci contient toutes les informations nécessaires quant au déroulement de la validation :

- L'objectif et le champ d'application
- La composition du produit et une description du procédé de validation, incluant les paramètres à valider
- Les références des équipements de production qualifiés, les contrôles à réaliser et leurs spécifications, études de stabilités, méthodes de contrôles validées, etc.

Tout ce qui est mentionné dans le protocole de validation doit être impérativement respecté.

Une fois rédigé, il fait l'objet d'une vérification et d'une approbation par les responsables des services PharmTech, AQCM et LCQ. La signature du protocole donne le feu vert pour le lancement des Process Order (PO) par la SC, puis pour la préparation des pesées des matières premières nécessaires par la Centrale De Pesées (CDP).

Dans le même temps, les instructions de fabrication utilisées en atelier doivent être créées ou modifiées selon les changements prévus (étapes, paramètres, informations, etc) et en accord avec les dossiers réglementaires. Elles sont donc également soumises à la vérification et l'approbation de l'Assurance Qualité Compliance et Compliance Réglementaire.

Deux références de GXR 1000 sont produites sur le site de Semoy, selon l'atelier de granulation utilisé. Selon l'analyse de risques, il a été convenu que la validation de procédé inclurait trois lots dans le premier atelier et un dans le second. Ci-dessous sont présentés les flow charts des deux références de GXR 1000 produites lors de la validation :

- Référence 15M77 : lot FR2 Y04947V (figure 26).
- Référence 3M77 : lots FR2 Y04945V, Y04946V et Y04941V (figure 27).

Figure 26 : Flow Chart du GXR Référence 15M77

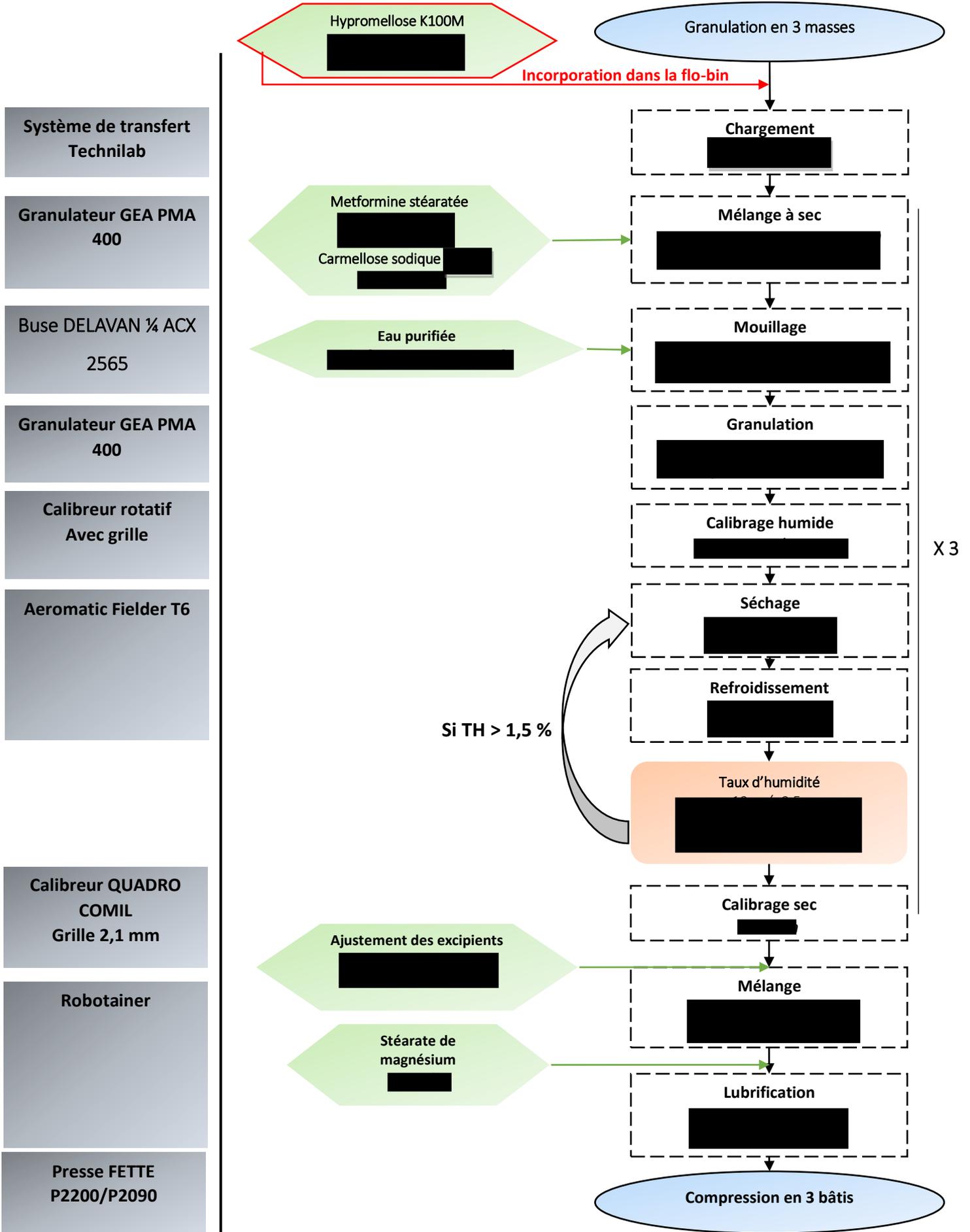
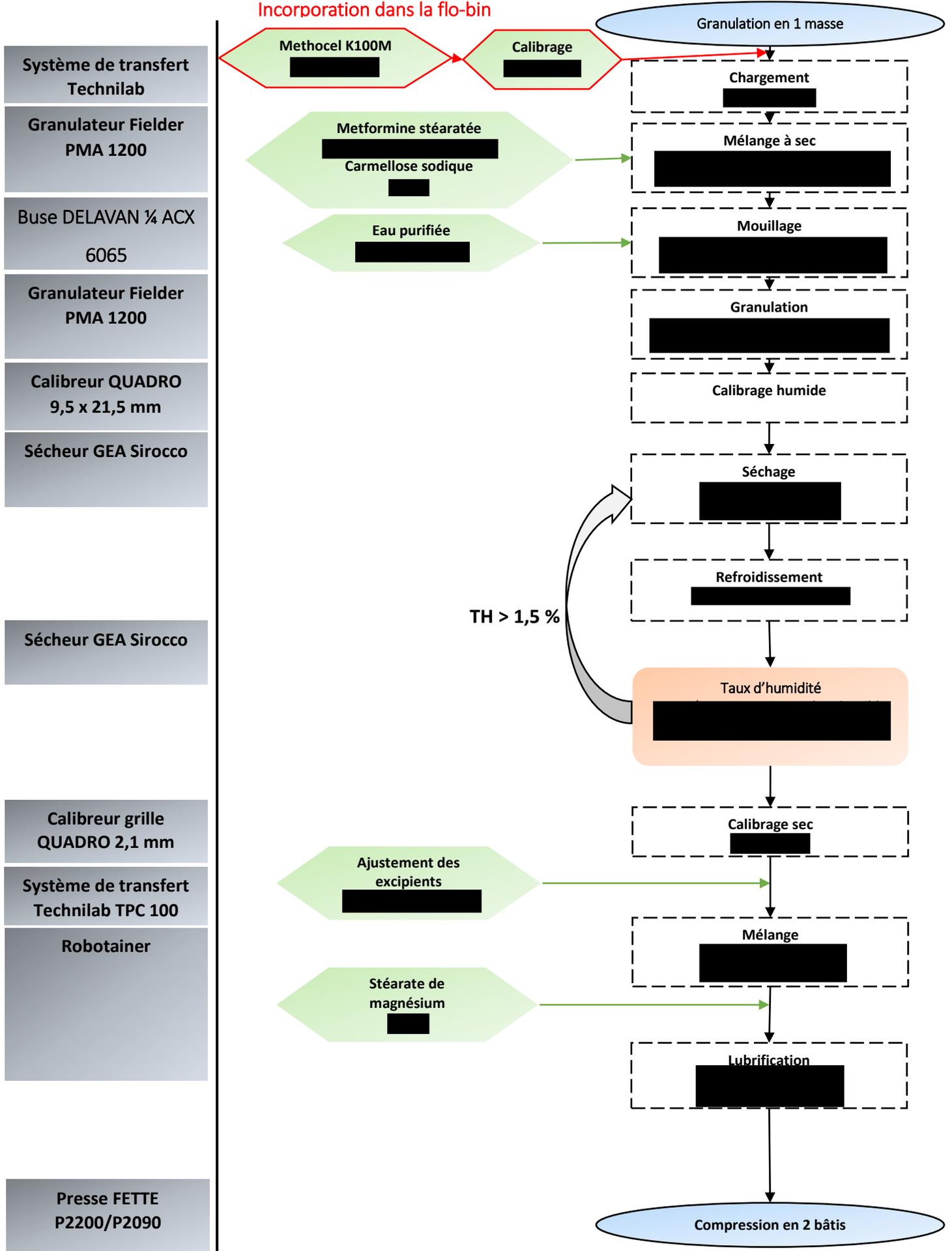


Figure 27 : Flow Chart du GXR Référence 3M77



### 3.3 Production des lots et analyses des résultats

#### 3.3.1 Planification

La planification de la production des lots de validation est une étape clé dans le bon déroulement d'une validation de procédés. Celle-ci est à réaliser en amont de la production, en collaboration avec les personnes des ateliers de fabrication : responsables, agents de maîtrise et opérateurs habilités. La communication écrite et orale des informations de la validation ne doit pas être négligée : des informations peuvent être perdues, des consignes mal comprises et donc mal respectées, des temps d'attentes peuvent apparaître, etc.

Une fois la planification bouclée, la production peut avoir lieu, en commençant par l'étape de granulation.

#### 3.3.2 Granulation

##### 3.3.2.1 Taux d'humidité après séchage (IPC)

Ce contrôle n'est pas mentionné dans le protocole de validation mais les données sont nécessaires pour avoir une vue d'ensemble sur le TH obtenu pour chacun des lots (après séchage et après mélange). Les résultats sont présentés dans le tableau 14. Le TH est un paramètre clef pour la phase de compression.

	Charge	FR2 3M77 Y04905V	FR2 3M77 Y04906V	FR2 3M77 Y04941V	FR2 15M77 Y04907V
<b>TH après séchage (%)</b>	1	1,44	1,25	1,45	1,37
	2	NA	NA	NA	1,38
	3	NA	NA	NA	1,50
<b>Spécifications</b>	<b>≤ 2,0 % (Cible : 1,3 %)</b>				

Tableau 14 : Résultats des contrôles de TH de chaque lot après séchage

Tous les TH mesurés après séchage sont en accord avec les spécifications (≤ 2.0% - Cible : 1,3 %).

### 3.3.2.2 Profils de comprimabilité

Comme lors de l'essai, avant le lancement de la production de chaque lot à proprement parler, des profils de comprimabilité sont donc réalisés pour déterminer les paramètres idéaux de production et confirmer la reproductibilité inter-lots de notre procédé de fabrication (*Annexe 3*).

- Lot FR2 3M77 - Y04905V

A cause du manque d'échantillon de ce lot, les contrôles supplémentaires d'uniformité de teneur, de friabilité et de dissolution n'ont pas été effectués.

Ci-dessous sont présentés les résultats des profils de comprimabilité du lot FR2 3M77 - Y04905V.

- ❖ Détermination du couple vitesse presse / vitesse fill-ô-matic :

L'impact de la vitesse presse et de la vitesse FOM a été évaluée à FPC = 7 kN, FC = 45 kN (figure 28).

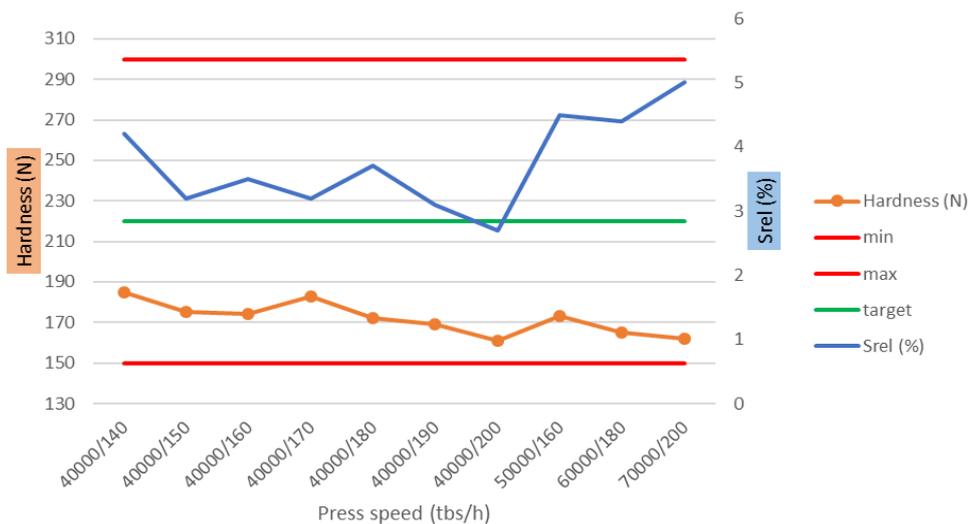


Figure 28: Impact du couple vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04905V

Les valeurs sont conformes sur toute la plage testée, bien qu'assez éloignées de la cible et proches de la limite basse des spécifications (150 kN). Cela reste cependant cohérent avec les résultats obtenus habituellement sur ce produit. L'écoulement du grain est bon et le SREL est conforme aux spécifications, soit inférieur à 7 %.

La VP n'a pas un impact significatif sur la résistance à la rupture des comprimés : cette valeur est autour de 170 kN, que la presse tourne à 40 000 ou 70 000 cps/h.

En revanche, la V FOM a un impact direct sur la résistance à la rupture des comprimés : à vitesse presse constante, lorsque la vitesse FOM augmente, la résistance à la rupture diminue petit à petit. Ceci est dû à la sensibilité du produit à la lubrification et à un phénomène de sur-lubrification qui se produit dans le distributeur. Ce phénomène est connu sur le GXR 1000. Il est donc important pour ce produit de toujours régler le FOM à la vitesse minimale permettant d'obtenir une régularité satisfaisante (SREL).

Ci-dessous est présenté le tableau 15, récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité :

Vitesse presse (cps/h)	Vitesse FOM (trs/min)	SREL (%)	Masses moyennes (mg)	Épaisseurs moyennes (mm)	Résistance à la rupture moyenne (kN)
40 000	140	4,2	1444	7,98	185
	150	3,2	1449	7,96	175
	160	3,5	1453	7,98	174
	170	3,2	1468	8,01	183
	180	3,7	1457	7,99	172
	190	3,1	1463	7,99	169
	200	2,7	1459	7,99	161
50 000	160	4,5	1450	7,99	173
60 000	180	4,4	1450	8,00	165
70 000	200	5	1450	8,05	162
Spécifications		< 7%	1377 – 1521 mg	7,8 – 8,2 mm	150 – 300 kN

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des IPC des profils de comprimabilité – Lot Y04905V

Tous les IPC réalisés (masse moyenne, épaisseurs et résistance à la rupture) sont conformes aux spécifications.

Dans le tableau 16 sont présentés les résultats des contrôles visuels réalisés lors des profils de comprimabilité pour chaque couple vitesse.

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 3M77 Y04905V		
		C*	M*	m*
Couple VP (cps/h) / V FOM (trs/min)	40 000 / 140	0	0	0
	40 000 / 150	0	0	0
	40 000 / 160	0	0	0
	40 000 / 170	0	0	0
	40 000 / 180	0	0	0
	40 000 / 190	0	0	0
	50 000 / 160	0	0	0
	60 000 / 180	0	0	0
	70 000 / 200	0	0	0
<b>Spécifications</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\* C = Critiques / M Majeurs / m = Mineurs

Tableau 16 : Contrôles d'aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04905V

Aucun défaut sur les comprimés n'est visible : les contrôles d'aspect visuels sont donc conformes.

Les forces définies ont été testées à des vitesses presse de 70 000 puis 60 000 cps/h, mais n'obtenant pas des résistances conformes à ces forces et pour assurer la bonne compression de l'ensemble du lot, la vitesse retenue est finalement de 50 000 cps/h.

C'est la vitesse la plus rapide donnant des IPC conformes et permettant de valider les plages testées.

❖ Détermination du couple force de pré-compression / force de compression :

L'impact des forces de pré-compression et de compression est d'abord évalué sur la masse moyenne (sur 10 comprimés, tableau 17) et l'aspect visuel (sur 20 comprimés, tableau 18).

Masse moyenne (sur 10 comprimés, mg)			
Force de compression (kN)	Force de pré-compression (kN)		
	7	11	13
41	1450	1455	-
43	-	1446	-
45	-	1447	1442
<b>Spécifications</b>	<b>1413 – 1486 mg – Cible : 1449 mg</b>		

Tableau 17 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04905V

Toutes les masses moyennes des couples testés sont conformes aux spécifications.

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 3M77 - Y04905V		
		C	M	m
Couple FC / FPC (kN)	41 / 7	0	0	0
	41 / 11	0	0	0
	43 / 11	0	0	0
	45 / 11	0	0	0
	45 / 13	0	0	0
Spécifications		0	0	0

Tableau 18 : Impact du couple de forces sur l'aspect visuel- Lot Y04905V

Tous les contrôles d'aspect visuel sont conformes aux spécifications.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression est alors évalué sur la résistance à la rupture (tableau 29).

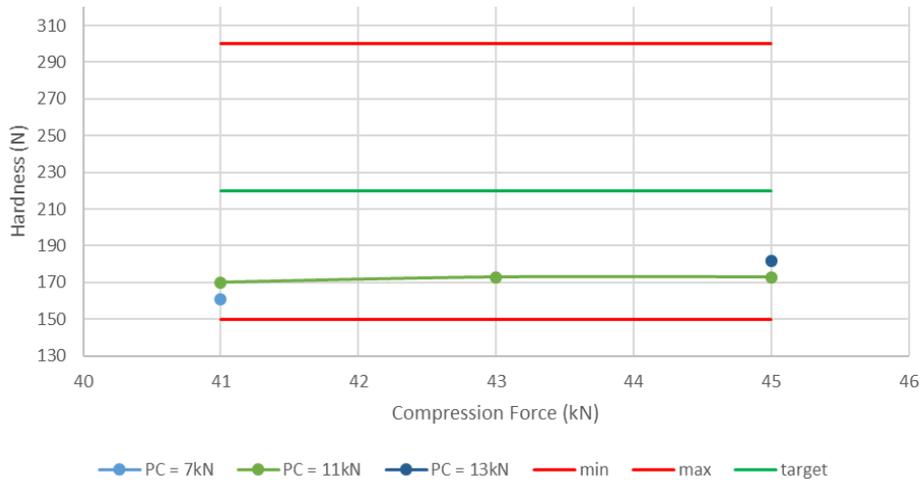


Figure 29 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04905V

Tous les résultats de résistance sont conformes pour des FC allant de 41 à 45 kN, mais restent proche de la limite basse de spécification à 150 kN.

Sur la figure 29, il apparaît que la force de compression n'a pas un impact significatif sur la résistance à la rupture. Néanmoins, la plage de forces testées est trop petite pour conclure à un potentiel impact de cette force ou non.

En revanche, les valeurs de résistance des échantillons testés à des FPC entre 7 et 13 kN sont légèrement différentes, cette force ayant un impact direct sur la résistance : plus haute est la FPC, plus la dureté sera élevée.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression sur l'épaisseur est ensuite évalué (figure 30).

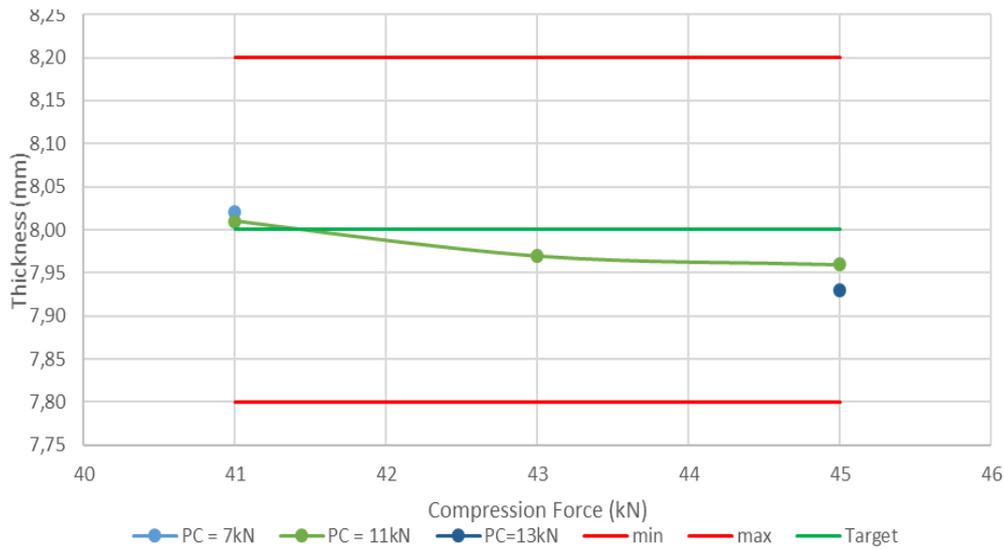


Figure 30 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur – Lot Y04905V

Toutes les épaisseurs sont conformes aux spécifications (7,8 – 8,2 mm) pour toutes les FC testées (41 à 45 kN). De plus, les épaisseurs obtenues sont proches de la cible à 8,0 mm, répondant à l'objectif initial de cette validation.

Sur le graphique, il est à noter que l'épaisseur est inversement proportionnelle aux forces appliquées : plus les FPC et FC seront élevées, moins les comprimés seront épais.

#### ❖ Conclusion des profils de comprimabilité :

Tous les résultats obtenus sont conformes pour les différents tests réalisés. La compression du lot peut donc être effectuée avec les paramètres suivants :

- Vitesse presse : **40 000 - 70 000 cps/h**
- Vitesse fill-ô-matic : **140 – 200 trs/min**
- Force de pré-compression: **7 – 13 kN**
- Force de compression: **41 – 45 kN**

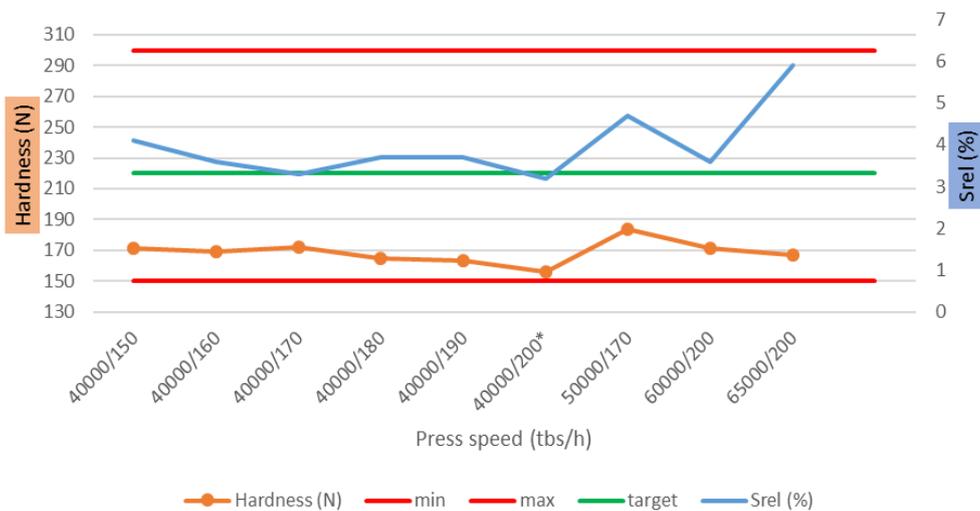
Cependant, au vu des résultats de masse moyenne, de résistances à la rupture et d'épaisseurs, les meilleurs paramètres de production permettant de tourner à une vitesse presse maximale en obtenant les meilleurs IPC conformes sont les suivants :

- Vitesse presse : 50 000 cps/h
- Vitesse fill-ô-matic : 160 trs/min
- Force de pré-compression: 11 kN
- Force de compression: 41 kN

- Lot FR2 3M77 - Y04906V

❖ Détermination du couple vitesse presse / fill-ô-matic

L'impact de la vitesse presse et de la vitesse FOM a été évaluée à FPC = 10 kN, FC = 39 kN (figure 31).



\* Certaines valeurs individuelles sont non conformes

Figure 31 : Impact du couple de vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04906V

Tous les résultats de résistance à la rupture apparaissant sur le graphique sont conformes sur les plages testées mais encore une fois, proches de la limite basse de spécification, et assez éloignées de la cible. La fluidité du grain est bonne et le SREL est toujours inférieur à 7 %.

Les vitesses FOM n'ont pas pu toutes être testées, car au-dessus d'une vitesse presse de 40 000 cps/h, les valeurs de résistance n'étaient pas conformes, d'où l'absence de données des vitesses FOM correspondant aux vitesses presses de 50 000 et 60 000 cps/h.

Quelle que soit la vitesse presse utilisée, les valeurs restent stables, proche de 170 kN : cette vitesse n'a donc pas un impact significatif sur la résistance à la rupture des comprimés.

En revanche, compte tenu des résultats obtenus en faisant varier la vitesse FOM, celle-ci a un impact direct sur la résistance : à une vitesse presse définie, moins cette vitesse est importante et moins la résistance sera importante, jusqu'à devenir non conformes en dessous de 200 trs/min à une vitesse presse de 60 000 et 65 000 cps/h.

Ci-dessous est présenté le tableau 19, récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité.

Vitesse presse (cps/h)	Vitesse FOM (trs/min)	SREL (%)	Masses moyennes (mg)	Epaisseurs moyennes (mm)	Résistance à la rupture moyenne (kN)
40 000	150	4,1	1448	8,00	171
	160	3,6	1451	7,99	169
	170	3,3	1451	8,00	172
	180	3,7	1454	8,03	165
	190	3,7	1454	8,03	163
	200	3,2	1453	8,00	156*
50 000	170	4,7	1460	8,05	184
60 000	200	3,6	1459	8,06	171
65 000	200	5,9**	1449	8,02	167
Spécifications		< 7%	1377 – 1521 mg	7,8 – 8,2 mm	150 – 300 kN

Tableau 19 : Tableau récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité – Lot Y04906V

\* La moyenne des résistances à la rupture obtenue pour ce couple est conforme, malgré certaines valeurs individuelles en dehors des spécifications. Pour celles-ci, les valeurs sont considérées comme non conformes.

\*\* Malgré un SREL > 5 %, la tolérance est à hauteur de 7 %, les résultats sont donc conformes aux spécifications.

Dans le tableau 20 ci-dessous sont présentés les résultats des contrôles visuels réalisés lors des profils de comprimabilité pour chaque couple vitesse :

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 3M77 - Y04906V		
		C*	M*	m*
Couple VP (cps/h) / V FOM (trs/min)	40 000 / 150	0	0	0
	40 000 / 160	0	0	0
	40 000 / 170	0	0	0
	40 000 / 180	0	0	0
	40 000 / 190	0	0	0
	50 000 / 170	0	0	0
	60 000 / 200	0	0	0
	65 000 / 200	0	0	0
<b>Spécifications</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\* C = Critiques / M = Majeurs / m = Mineurs

Tableau 20 : Résultats des contrôles d'aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04906V

Aucun défaut sur les comprimés n'est visible : les contrôles d'aspect visuels sont donc conformes.

Pour assurer une bonne compression tout au long du lot, il a été décidé de produire à la vitesse de 65 000 cps/h, avec une vitesse FOM de 200 trs/min. C'est le meilleur couple de vitesses possible permettant d'obtenir des IPC conformes.

Des contrôles supplémentaires d'uniformité de teneur (tableau 21) et de friabilité ont été réalisés (tableau 22).

Uniformité de teneur (%)				
Couple vitesse testé	Comprimé 1	Comprimé 2	Comprimé 3	Moyenne
Maxi/Maxi : VP 65 000 / V FOM 200	100,1	98,7	99,6	99,5
<b>Spécifications</b>	<b>Entre 85 % et 115 %</b>			

Tableau 21 : Résultats des contrôles d'uniformité de teneur du couple de vitesses – Lot Y04906V

Les résultats d'uniformité de teneur sont conformes aux spécifications pour ce couple.

Friabilité (%)		Vitesse presse Mini (cps/h)	
Vitesse FOM Maxi (trs/min)	190	0,36 %	
Spécifications		< 1,0 %	

Tableau 22 : Résultats des contrôles de friabilité du couple de vitesses – Lot Y04906V

Les résultats de friabilités sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %).

❖ Détermination du couple de force de pré-compression / force de compression :

L'impact des forces de pré-compression et de compression est d'abord évalué sur la masse moyenne (sur 10 comprimés, tableau 23) et l'aspect visuel (sur 20 comprimés, tableau 24).

Masse moyenne (sur 10 comprimés, mg)					
Force de compression (kN)	Force de pré-compression (kN)				
	3	5	7	10	13
39	1451	1451	1445	1455	
41				1451	
43				1456	
45				1444	1444
Spécifications	1413 – 1486 mg – Cible : 1449 mg				

Tableau 23 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04906V

Toutes les masses moyennes des couples testés sont conformes aux spécifications.

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 3M77 - Y04906V		
		C	M	m
Couple FC / FPC (kN)	39 / 3	0	0	0
	39 / 5	0	0	0
	39 / 7	0	0	0
	39 / 10	0	0	0
	41 / 10	0	0	0
	43 / 10	0	0	0
	45 / 10	0	0	0
	45 / 13	0	0	0
Spécifications		0	0	0

Tableau 24 : Impact du couple de forces sur l'aspect visuel- Lot Y04906V

Tous les contrôles d'aspect visuel sont conformes aux spécifications.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression est alors évalué sur la résistance à la rupture des comprimés (figure 32).

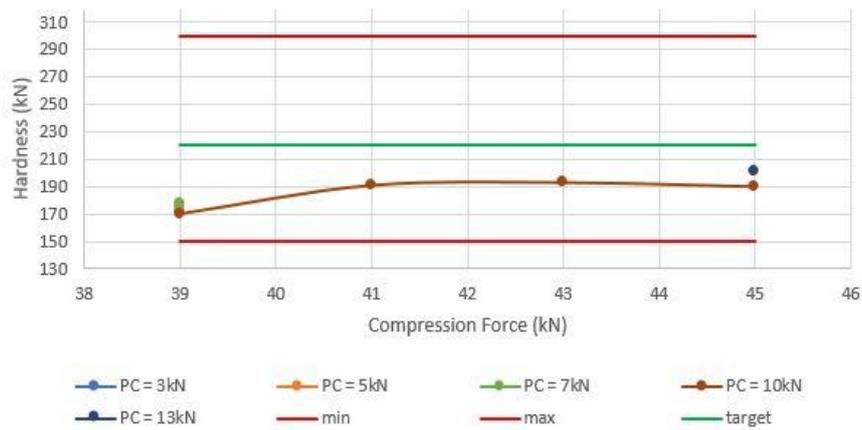


Figure 32 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04906V

Tous les résultats de résistance à la rupture sont conformes aux spécifications pour des FC comprises entre 39 et 45 kN. Les valeurs sont toujours proches de la limite basse, bien que rapprochées un peu plus de la cible à 220 kN cette fois-ci.

Il est à noter que la FC a ici un très léger impact sur la résistance des comprimés : lorsque cette force augmente, la résistance augmente elle aussi très légèrement pour atteindre un plateau dès 41 kN.

La FPC suit les mêmes règles que la FC : il existe une légère augmentation de la résistance à la rupture lorsque celle-ci croît en parallèle.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression sur l'épaisseur est ensuite évalué (figure 33).

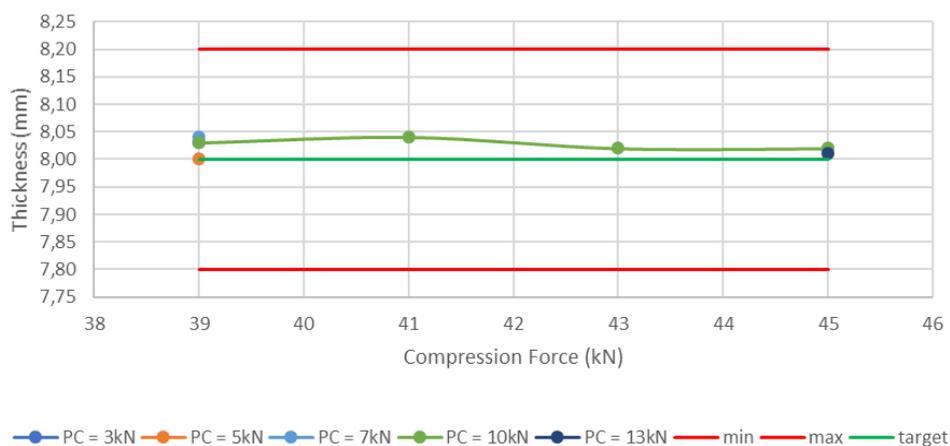


Figure 33 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur – Lot Y04906V

Toutes les épaisseurs sont conformes aux spécifications pour la totalité du range testé (39 à 45 kN). Toutes les valeurs sont proches de la cible à 8,0 mm et éloignées des limites de spécifications haute et basse. A différentes forces appliquées, les valeurs restent globalement les mêmes, entre 8,0 et 8,05 mm d'épaisseurs : les FC et FPC testées n'ont donc pas un impact significatif sur les épaisseurs obtenues. Le procédé est donc considéré comme stable, quelles que soient les forces appliquées dans la plage définie.

Des contrôles supplémentaires de friabilité ont été réalisés sur (tableau 25) :

- Le couple FPC mini/FC mini : si ce couple ne génère pas la résistance à la rupture la plus basse, la friabilité sera réalisée sur le couple permettant de l'obtenir.
- Le couple de FPC maxi/FC maxi : si ce couple ne génère pas la résistance à la rupture la plus haute, la friabilité sera réalisée sur le couple permettant de l'obtenir.

	Couple FC/FPC (kN)	Friabilité (%)
Couple forces mini/mini (kN)	39/3	0,29
Couple forces maxi/maxi (kN)	45/13	0,14
Résistance à la rupture mini	39/10	0,20
Résistance à la rupture maxi	<i>Le même que le couple forces maxi/maxi</i>	

Tableau 25 : Résultats des contrôles de friabilité sur le couple de forces- Lot Y04906V

Les résultats de friabilité sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur (< 1,0 %).

Des tests de dissolutions ont également été réalisés sur (tableau 26) :

- Les couples de forces mini/mini et maxi/maxi.
- Sur les comprimés ayant les résistances à la rupture mini et maxi, si elles ne sont pas obtenues avec les couples cités précédemment.

FR2 3M77 - Y04906V									
Temps (h)	FPC : 3 kN / FC : 39 kN			FPC : 13 kN / FC : 45 kN			FPC : 10 kN / FC : 39 kN		
	1	3	10	1	3	10	1	3	10
Moyenne	26,0	51,0	89,0	27,0	52,0	90,0	26,0	51,0	89,0
Minimum	25,3	49,9	87,7	26,0	51,0	88,8	25,1	49,1	87,1
Maximum	26,4	51,4	89,2	27,7	53,4	92,4	26,8	52,3	91,9
Spécifications (%)	20-40	45-65	NLT 80	20-40	45-65	NLT 80	20-40	45-65	NLT 80
RSD %	1,5	1,0	0,7	2,1	1,5	1,3	2,6	2,2	2,1
Conformité	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tableau 26 : Résultats des tests de dissolution sur le couple de forces- Lot Y04906V

Tous les résultats sont conformes aux spécifications, aucune variation n'est détectée sur toute la plage testée.

❖ Conclusion des profils de comprimabilité :

A l'exception d'une valeur de résistance à la rupture individuelle pour le couple de vitesses 40 000/200, tous les résultats sont conformes pour les conditions testées. La compression du lot peut donc être effectuée avec les paramètres suivants :

- Vitesse presse : **40 000 – 65 000 cps/h**
- Vitesse fill-ô-matic : **150 – 200 trs/min**
- Force de pré-compression : **3 – 13 kN**
- Force de compression : **39 – 45 kN**

Cependant, au vu des résultats de masse moyenne, de résistances à la rupture, d'épaisseurs, de friabilités et de dissolutions, les meilleurs paramètres de production permettant de tourner à une vitesse presse maximale en obtenant les meilleurs IPC conformes sont les suivants :

- Vitesse presse : 65 000 cps/h
- Vitesse fill-ô-matic : 200 trs/min
- Force de pré-compression : 13 kN
- Force de compression : 45 kN

- Lot FR2 3M77 - Y04941V

❖ Détermination du couple vitesse presse / fill-ô-matic

L'impact de la vitesse presse et de la vitesse FOM a été évaluée à FPC = 11 kN, FC = 44 kN (figure 34).



Figure 34 : Impact du couple de vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04941V

Tous les résultats de résistance à la rupture sont conformes pour la plage testée mais sont une fois de plus, assez éloignés de la cible et proches de la limite basse. La fluidité du grain est bonne et le SREL est inférieur à 7 % seulement. Au-dessus d'une vitesse presse de 40 000 cps/h, seules quelques vitesses FOM testées permettent d'obtenir des résultats conformes.

Là encore, la vitesse FOM a un impact significatif sur la résistance des comprimés : plus sa valeur augmente, moins celle-ci est élevée.

Ci-dessous est présenté le tableau 27, récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité.

Vitesse presse (cps/h)	Vitesse FOM (trs/min)	SREL (%)	Masses moyennes (mg)	Épaisseurs moyennes (mm)	Résistance à la rupture moyenne (kN)
40 000	150	4,1	1456	7,99	179
	160	4,1	1448	7,96	176
	170	3,1	1450	7,98	174
	180	3,7	1452	7,96	169
	190	2,9	1451	7,95	167
	200	3,1	1449	7,96	160
50 000	180	5,0*	1455	8,00	180
55 000	190	5,6*	1460	8,01	174
	200	4,0	1449	8,00	163
60 000	200	3,7	1447	8,02	170
Spécifications		< 7%	1377 – 1521 mg	7,8 – 8,2 mm	150 – 300 kN

\* Malgré un SREL > 5 %, la tolérance est à hauteur de 7 %, les résultats sont donc conformes aux spécifications.

Tableau 27 : Tableau récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité – Lot Y04941V

Ci-dessous sont présentés les résultats des contrôles visuels réalisés lors des profils de comprimabilité pour chaque couple vitesse (tableau 28).

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 3M77 - Y04941V		
		C	M	m
Couple VP (cps/h) / V FOM (trs/min)	40 000 / 150	0	0	0
	40 000 / 160	0	0	0
	40 000 / 170	0	0	0
	40 000 / 180	0	0	0
	40 000 / 190	0	0	0
	40 000 / 200	0	0	0
	50 000 / 180	0	0	0
	55 000 / 190	0	0	0
	55 000 / 200	0	0	0
	60 000 / 200	0	0	0
Spécifications		0	0	0

\* C = Critiques / M = Majeurs / m = Mineurs

Tableau 28 : Résultats des contrôles d'aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04941V

Aucun défaut sur les comprimés n'est visible : les contrôles d'aspect visuels sont donc conformes.

Bien que le couple vitesse 60 000/200 donne de bons résultats et dans le but d'assurer une bonne compression tout au long du lot, il a été décidé de produire à la vitesse presse de 55 000 cps/h, avec une vitesse FOM de 190 trs/min. C'est le meilleur couple de vitesses possible permettant d'obtenir des IPC conformes.

Des contrôles supplémentaires d'uniformité de teneur (tableau 29) et de friabilité (tableau 30) ont été réalisés.

Uniformité de teneur (%)				
Couple vitesse testé	Comprimé 1	Comprimé 2	Comprimé 3	Moyenne
Maxi/Maxi : VP 55 000 / V FOM 200	98,8	97,0	99,2	98,3
Spécifications	Entre 85 % et 115 %			

Tableau 29 : Résultats des contrôles d'uniformité de teneur du couple de vitesses – Lot Y04941V

Les résultats d'uniformité de teneur sont conformes aux spécifications pour ce couple.

Friabilité (%)		Vitesse presse Mini (cps/h)
		40 000
Vitesse FOM Maxi (trs/min)	200	0,26 %
Spécifications		< 1,0 %

Tableau 30 : Résultats des contrôles de friabilité du couple de vitesses – Lot Y04941V

Les résultats de friabilités sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %).

❖ Détermination du couple de force de pré-compression / force de compression :

L'impact des forces de pré-compression et de compression est d'abord évalué sur la masse moyenne (sur 10 comprimés, tableau 31) et l'aspect visuel (sur 20 comprimés, tableau 32).

Masse moyenne (sur 10 comprimés, mg)			
Force de compression (kN)	Force de pré-compression (kN)		
	9	11	13
41	1456	1458	1445
42		1450	
43		1456	
44		1460	
45		1449	1455
Spécifications	1413 – 1486 mg – Cible : 1449 mg		

Tableau 31 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04941V

Toutes les masses moyennes des couples testés sont conformes aux spécifications.

Il est à noter que pour une FPC inférieure à 9 kN, le SREL est non conforme aux spécifications (< 7%). De même lorsque la FC est inférieure à 41 kN.

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 3M77 - Y04941V		
		C	M	m
Couple FC / FPC (kN)	41 / 9	0	0	0
	41 / 11	0	0	0
	42 / 11	0	0	0
	43 / 11	0	0	0
	44 / 11	0	0	0
	45 / 11	0	0	0
	45 / 11	0	0	0
Spécifications		0	0	0

Tableau 32 : Impact du couple de forces sur l'aspect visuel- Lot Y04941V

Tous les contrôles d'aspect visuel sont conformes aux spécifications.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression est alors évalué sur la résistance à la rupture (figure 35)..

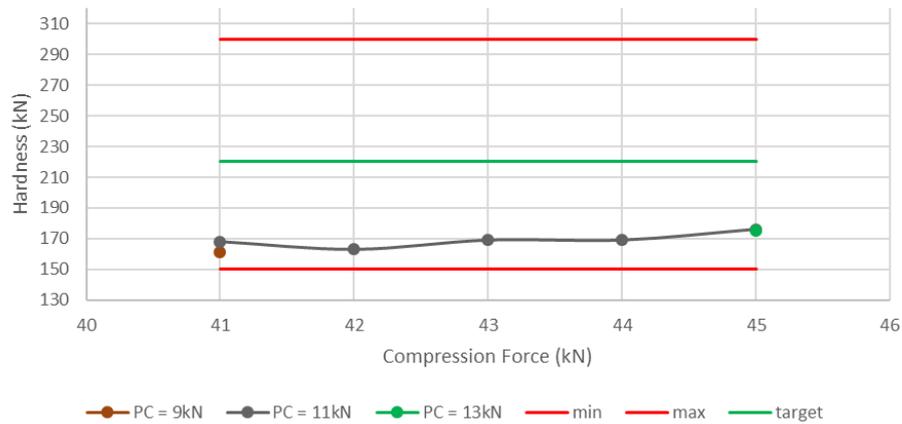


Figure 35 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04941V

Toutes les valeurs sont conformes pour des FC comprises entre 41 et 45 kN, mais toujours assez proche de la limite inférieure égale 150 kN et éloigné de la cible égale à 220 kN.

La FC ne semble avoir que peu d'impact sur la résistance à la rupture. Le même résultat est retrouvé pour la FPC, les valeurs oscillant comme précédemment autour de 170 kN.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression sur l'épaisseur est ensuite évalué (tableau 36).

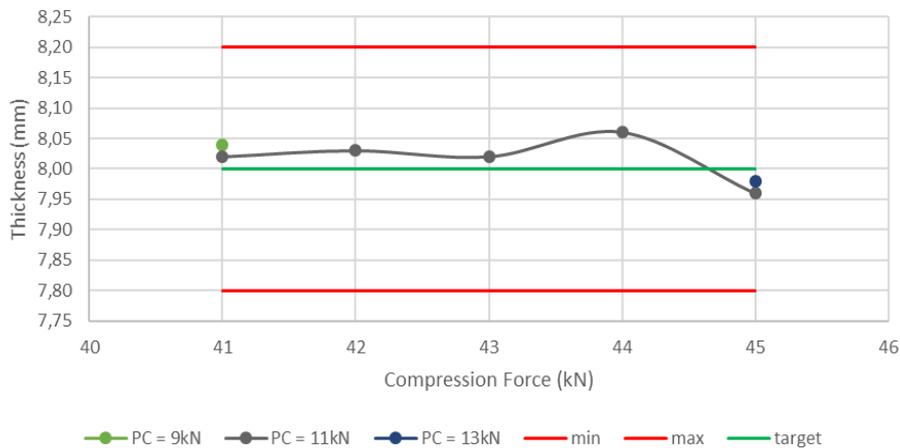


Figure 36 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur – Lot Y04941V

Toutes les épaisseurs sont conformes aux spécifications dans la plage testée, c'est à dire entre 41 et 45 kN en FC. Les épaisseurs sont proches de la cible (8,0 mm) et éloignées des limites de spécifications (7,8 – 8,2 mm).

Il y a peu de variations de ces valeurs d'épaisseurs selon les FC et FPC appliquées : le procédé est donc considéré comme stable, quelles que soient les forces appliquées.

Des contrôles supplémentaires de friabilité ont été réalisés sur les mêmes couples que sur le lot précédent (FR2 3M77 – Y04906V, tableau 33).

	Couple FC/FPC (kN)	Friabilité (%)
Couple forces mini/mini (kN)	41/9	0,18
Couple forces maxi/maxi (kN)	45/13	0,15
Résistance à la rupture mini	<i>Le même que le couple vitesse mini/mini</i>	
Résistance à la rupture maxi	45/11	0,17

Tableau 33 : Résultats des contrôles de friabilité sur le couple de forces- Lot Y04941V

Les résultats de friabilité sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %).

Des tests de dissolution ont également été réalisés sur (tableau 34) :

- Les couples de forces mini/mini et maxi/maxi.
- Sur les comprimés ayant les résistances à la rupture mini et maxi, si elles ne sont pas obtenues avec les couples cités précédemment.

FR2 3M77 - Y04941V									
Temps (h)	FPC : 9 kN / FC : 41 kN			FPC : 13 kN / FC : 45 kN			FPC : 11 kN / FC : 45 kN		
	1	3	10	1	3	10	1	3	10
Moyenne	25,0	50,0	89,0	26,0	50,0	89,0	25,0	49,0	88,0
Minimum	24,8	48,9	88,3	25,1	49,2	86,8	24,4	48,0	86,3
Maximum	25,6	50,5	90,2	26,4	51,2	90,9	25,3	49,8	89,7
Spécifications (%)	20-40	45-65	NLT 80	20-40	45-65	NLT 80	20-40	45-65	NLT 80
RSD %	1,1	1,1	0,7	1,9	1,6	1,7	1,7	1,7	1,6
Conformité	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tableau 34 : Résultats des tests de dissolution sur le couple de forces - Lot Y04941V

Tous les résultats sont conformes aux spécifications et comparables entre eux, quelles que soient les forces appliquées.

❖ Conclusion des profils de comprimabilité :

Tous les résultats sont conformes pour les plages testées. La compression du lot peut donc être effectuée avec les paramètres suivants :

- Vitesse presse : **40 000 – 55 000 cps/h**
- Vitesse fill-ô-matic : **150 – 200 trs/min**
- Force de pré-compression : **9 – 13 kN**
- Force de compression : **41 – 45 kN**

Cependant, au vu des résultats de masse moyenne, de résistance à la rupture, d'épaisseurs, de friabilités et de dissolutions, les meilleurs paramètres de production permettant de tourner à une vitesse presse maximale en obtenant les meilleurs IPC conformes sont les suivants :

- Vitesse presse : **55 000 cps/h**
- Vitesse fill-ô-matic : **190 trs/min**
- Force de pré-compression : **11 kN**
- Force de compression : **45 kN**

- Lot FR2 15M77 - Y04907V

❖ Détermination du couple vitesse presse / vitesse fill-ô-matic :

L'impact de la vitesse presse et de la vitesse FOM a été évaluée à FPC = 9 kN, FC = 38 kN (figure 37).

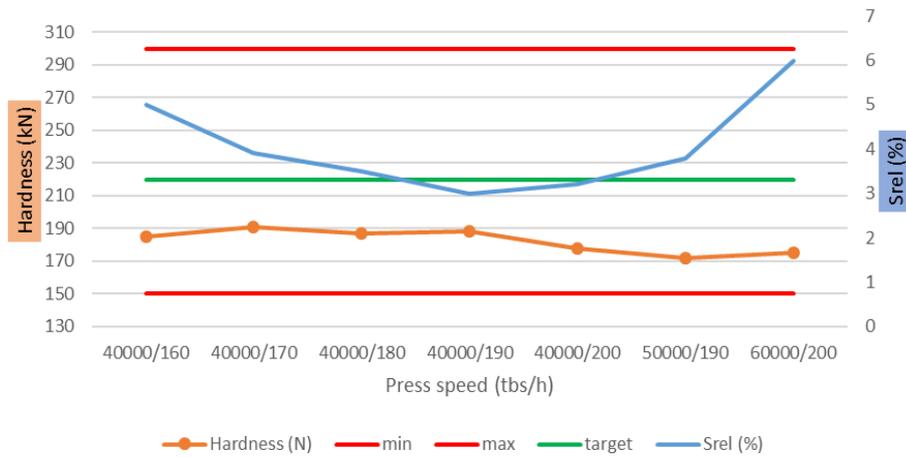


Figure 37 : Impact du couple de vitesses sur la résistance à la rupture – Lot Y04907V

Tous les résultats de résistance à la rupture sont conformes aux spécifications pour la plage testée, mais proche de la limite basse, soit 150 kN. La fluidité du grain est bonne et le SREL est de nouveau inférieur à 7 %. En revanche, au-dessus d'une VP de 40 000 cps/h, seules quelques vitesses FOM testées permettent d'obtenir des résultats conformes.

La résistance à la rupture reste stable quelles que soient les vitesses presse et FOM appliquées, celles-ci ne semblant pas avoir un impact significatif sur ce paramètre : les valeurs sont autour de 180 kN pour tous les couples testés.

Ci-dessous est présenté le tableau 35, récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité.

Vitesse presse (cps/h)	Vitesse FOM (trs/min)	SREL (%)	Masses moyennes (mg)	Epaisseurs moyennes (mm)	Résistance à la rupture moyenne (kN)
40 000	160	5,0*	1449	8,00	185
	170	3,9	1453	7,99	191
	180	3,5	1449	7,98	187
	190	3,0	1458	8,01	188
	200	3,2	1456	8,00	178
50 000	190	3,8	1446	8,00	172
60 000	200	6,0*	1447	8,05	175

\* Malgré un SREL > 5 %, la tolérance est à hauteur de 7 %, les résultats sont donc conformes aux spécifications.

Tableau 35 : Tableau récapitulatif des IPC réalisés lors des profils de comprimabilité – Lot Y04907V

Dans le tableau 36 sont présentés les résultats des contrôles visuels réalisés lors des profils de comprimabilité pour chaque couple vitesse.

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 15M77 - Y04907V		
		C	M	m
Couple VP (cps/h) / V FOM (trs/min)	40 000 / 160	0	0	0
	40 000 / 1700	0	0	0
	40 000 / 180	0	0	0
	40 000 / 190	0	0	0
	40 000 / 200	0	0	0
	50 000 / 190	0	0	0
	60 000 / 200	0	0	0
Spécifications		0	0	0

\* C = Critiques / M = Majeurs / m = Mineurs

Tableau 36 : Résultats des contrôles d'aspect visuel du couple de vitesses – Lot Y04907V

Aucun défaut sur les comprimés n'est visible : les contrôles d'aspect visuels sont donc conformes.

Pour assurer une bonne compression tout au long du lot, il a été décidé de produire à la vitesse presse de 60 000 cps/h, avec une vitesse FOM de 200 trs/min. C'est le meilleur couple de vitesses possible permettant d'obtenir des IPC conformes.

Des contrôles supplémentaires d'uniformité de teneur (tableau 37) et de friabilité (tableau 38) ont été réalisés.

Uniformité de teneur (%)				
Couple vitesse testé	Comprimé 1	Comprimé 2	Comprimé 3	Moyenne
Maxi/Maxi : VP 60 000 / V FOM 200	99,3	99,9	98,1	99,1
Spécifications	Entre 85 % et 115 %			

Tableau 37 : Résultats des contrôles d'uniformité de teneur du couple de vitesses – Lot Y04907V

Les résultats d'uniformité de teneur sont conformes aux spécifications pour ce couple.

Friabilité (%)		Vitesse presse Mini (cps/h)
		40 000
Vitesse FOM Maxi (trs/min)	200	0,30 %
Spécifications		< 1,0 %

Tableau 38 : Résultats des contrôles de friabilité du couple de vitesses – Lot Y04907V

Les résultats de friabilité sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %).

❖ Détermination du couple de force de pré-compression / force de compression :

L'impact des forces de pré-compression et de compression est d'abord évalué sur la masse moyenne (sur 10 comprimés, tableau 39) et l'aspect visuel (sur 20 comprimés, tableau 40).

Masse moyenne (sur 10 comprimés, mg)						
Force de compression (kN)	Force de pré-compression (kN)					
	3	5	7	9	11	13
34	1443	1452	1441	1456		
36				1452		
38				1449		
40				1445		
43				1447		
45				1442	1446	1459
Spécifications	1413 – 1486 mg – Cible : 1449 mg					

Tableau 39 : Impact du couple de forces sur la masse moyenne- Lot Y04907V

Toutes les masses moyennes des couples testés sont conformes aux spécifications.

Aspect visuel (sur 20 comprimés)		FR2 15M77 - Y04907V		
		C	M	m
Couple FC / FPC (kN)	34 / 3	0	0	0
	34 / 5	0	0	0
	34 / 7	0	0	0
	34 / 9	0	0	0
	36 / 9	0	0	0
	38 / 9	0	0	0
	40 / 9	0	0	0
	43 / 9	0	0	0
	45 / 9	0	0	0
	45 / 11	0	0	0
	45 / 13	0	0	0
Spécifications		0	0	0

Tableau 40 : Impact du couple de forces sur l'aspect visuel- Lot Y04907V

Tous les contrôles d'aspect visuel sont conformes aux spécifications.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression est alors évalué sur la résistance à la rupture (figure 38).

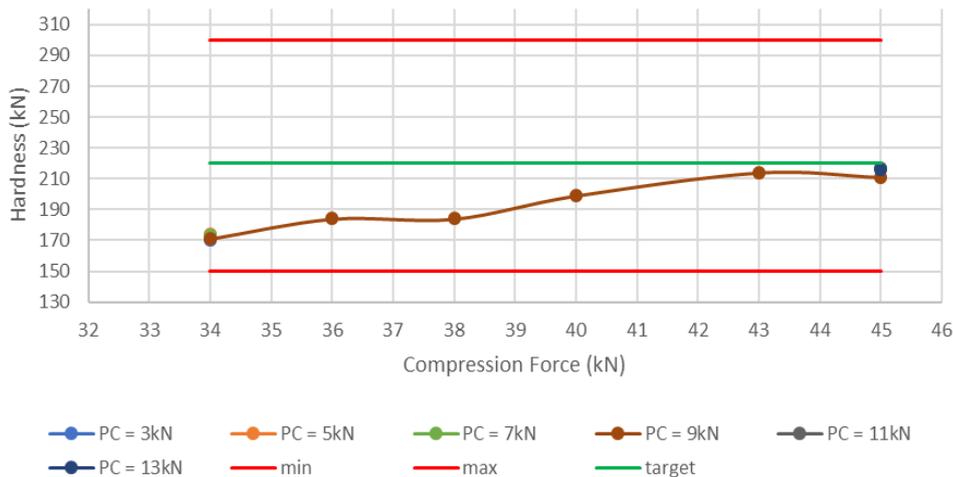


Figure 38 : Impact du couple de forces sur la résistance à la rupture – Lot Y04907V

Tous les résultats de résistance à la rupture sont conformes aux spécifications pour des forces de compression comprises entre 34 et 45 kN. Contrairement aux lots précédents de GXR 1000 référence 3M77, la référence 15M77 semble conduire à des valeurs de résistance à la rupture plus proches de la cible (220 kN). Globalement, plus les forces de compression et de pré-compression sont élevées, plus la résistance est importante, les valeurs ayant ainsi tendance à rejoindre la cible.

C'est notamment observable pour des FC de 43 et 45 kN, où les valeurs sont très proches de la cible.

L'impact de la force de pré-compression et de la force de compression sur l'épaisseur est ensuite évalué (figure 39).

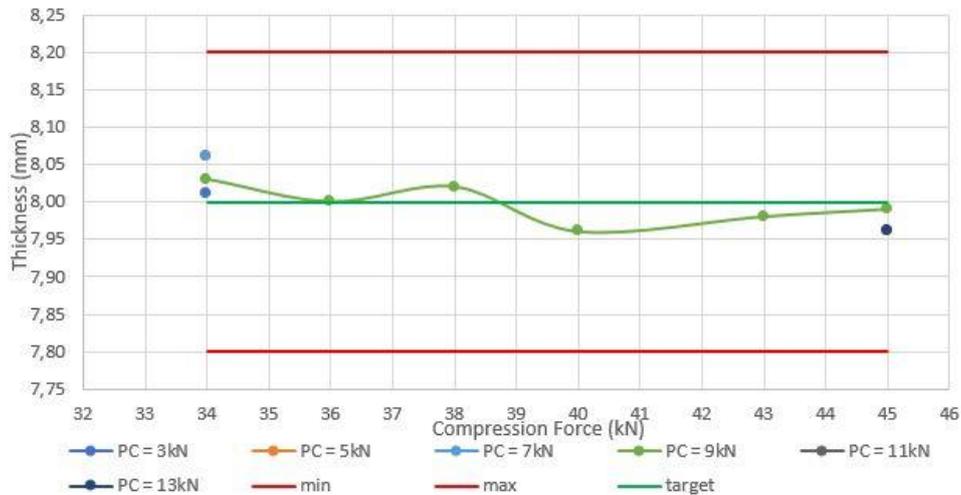


Figure 39 : Impact du couple de forces sur l'épaisseur– Lot Y04907V

Tous les résultats d'épaisseurs sont conformes aux spécifications dans la plage testée (34 – 45 kN) et sont proches de la cible à 8,0 mm.

Il existe très peu de variations des valeurs d'épaisseurs dans les plages de forces testées (toutes sont autour de la cible), celles-ci ne semblant pas avoir d'impact significatif sur ce paramètre : il est donc possible de conclure que le procédé est stable quelles que soient les forces de pré-compression et de compression appliquées.

Des contrôles supplémentaires de friabilité ont été réalisés sur les mêmes couples que sur le lot précédent (FR2 3M77 – Y04941V, tableau 41).

	Couple FC/FPC (kN)	Friabilité (%)
Couple forces mini/mini (kN)	34/3	0,24
Couple forces maxi/maxi (kN)	45/13	0,19
Résistance à la rupture mini	<i>Le même que le couple vitesse mini/mini</i>	
Résistance à la rupture maxi	45/11	0,15

Tableau 41 : Résultats des contrôles de friabilité sur le couple de forces- Lot Y04907V

Les résultats de friabilités sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %).

Des tests de dissolutions ont également été réalisés sur (tableau 42) :

- Les couples de forces mini/mini et maxi/maxi.
- Sur les comprimés ayant les duretés mini et maxi, si elles ne sont pas obtenues avec les couples cités précédemment.

FR2 15M77 - Y04907V									
Temps (h)	FPC : 3 kN / FC : 34 kN			FPC : 13 kN / FC : 45 kN			FPC : 11 kN / FC : 45 kN		
	1	3	10	1	3	10	1	3	10
Moyenne	26,0	50,0	88,0	27,0	51,0	90,0	25,0	51,0	90,0
Minimum	24,3	47,7	85,3	25,9	50,4	88,4	24,9	49,7	88,2
Maximum	26,1	50,9	89,9	27,2	52,6	91,5	26,2	52,0	91,3
Spécifications (%)	20-40	45-65	NLT 80	20-40	45-65	NLT 80	20-40	45-65	NLT 80
RSD %	2,5	2,2	1,8	1,8	1,5	1,4	1,9	1,6	1,3
Conformité	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tableau 42 : Résultats des tests de dissolution sur le couple de forces - Lot Y04907V

Tous les résultats sont conformes aux spécifications et comparables entre eux, quelles que soient les forces appliquées.

❖ Conclusion des profils de comprimabilité :

Tous les résultats sont conformes pour les plages testées. La compression du lot peut donc être effectuée avec les paramètres suivants :

- Vitesse presse : 40 000 – 60 000 cps/h
- Vitesse fill-ô-matic : 160 – 200 trs/min
- Force de pré-compression : 3 – 13 kN
- Force de compression : 34 – 45 kN

Cependant, au vu des résultats de masse moyenne, de résistance à la rupture, d'épaisseurs, de friabilités et de dissolutions, les meilleurs paramètres de production permettant de tourner à une vitesse presse maximale en obtenant les meilleurs IPC conformes sont les suivants :

- Vitesse presse : 60 000 cps/h
- Vitesse fill-ô-matic : 200 trs/min
- Force de pré-compression : 9 kN
- Force de compression : 43 kN

- Résumé des paramètres utilisés en production

Le tableau 43 résume les paramètres appliqués pour la production de chaque lot. Ces paramètres ont tous été déterminés suite aux profils de comprimabilité effectués avant la compression de chaque lot.

	FR2 3M77 Y04905V	FR2 3M77 Y04906V	FR2 3M77 Y04941V	FR2 15M77 Y04907V
Vitesse presse (cps/h)	50 000	65 000	55 000	60 000
Vitesse fill-ô-matic (trs/min)	160	200	190	200
Force de pré- compression (kN)	11	13	11	9
Force de compression (kN)	41	45	45	43

Tableau 43 : Paramètres utilisés en production pour les différents lots

## 3.3.2.3 Synthèse des 4 lots

Dans ce paragraphe sont mentionnées les analyses des profils de comprimabilité par contrôle et non par lot, pour visualiser les différences de variations entre chaque lot pour chaque test.

- Couples de vitesses

Dans le tableau 44 se trouve un résumé des résultats conformes de chaque couple VP/V FOM testé sur les quatre lots.

		FR2 3M77 Y04905V				FR2 3M77 Y04906V				FR2 3M77 Y04941V				FR2 15M77 Y04907V		
		Vitesse presse (x 1000) (cps/h)														
		40	50	60	70	40	50	60	65	40	50	55	60	40	50	60
Vitesse FOM (trs/min)	90 - 130															
	140	X														
	150	X				X				X						
	160	X	X			X				X				X		
	170	X				X	X			X				X		
	180	X		X		X				X	X			X		
	190	X				X				X		X		X	X	
	200	X			X			X	X	X		X	X	X		X
	210 - 220															

Tableau 44 : Tableau récapitulatif des résultats conformes des couples de vitesses

Remarque : Certains paramètres initialement prévu dans le protocole n'ont pas pu être testés, notamment la vitesse FOM minimum, n'allant pas au-dessous de 140 trs/min, faute de SREL conforme.

Les parties suivantes présentent les résultats des différents tests réalisés sur les quatre lots, c'est à dire les tests de masses moyennes, d'épaisseurs, de résistance à la rupture et de friabilités.

❖ Uniformité de masse

La figure 40 montre les valeurs moyennes de masse obtenues lors des profils de comprimabilité pour les différents couples de vitesse.

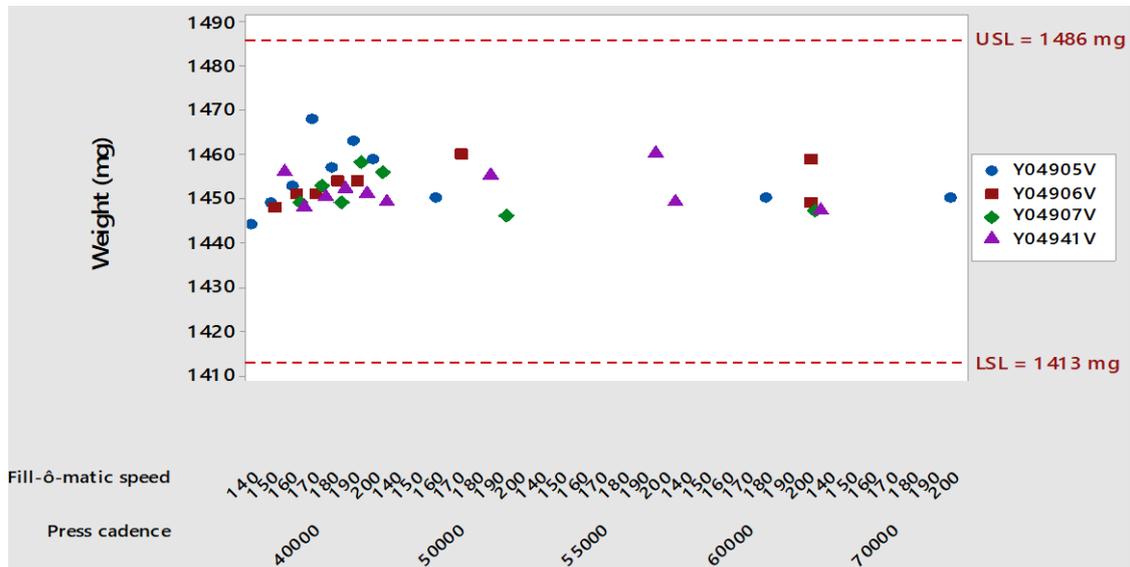


Figure 40 : Résultats des contrôles de masses moyennes des couples de vitesses des quatre lots

Il n'y a pas de différence significative observées entre les moyennes de masse des quatre lots, quelques que soient les vitesses appliquées. Toutes les valeurs sont autour de la cible (1449 mg) et comprises dans les spécifications (1413 – 1486 mg).

Pour ce paramètre, le procédé est donc considéré comme robuste pour l'ensemble des lots.

❖ Uniformité d'épaisseurs

La figure 41 montre les valeurs individuelles d'épaisseurs obtenues lors des profils de comprimabilité pour les différents couples de vitesse.

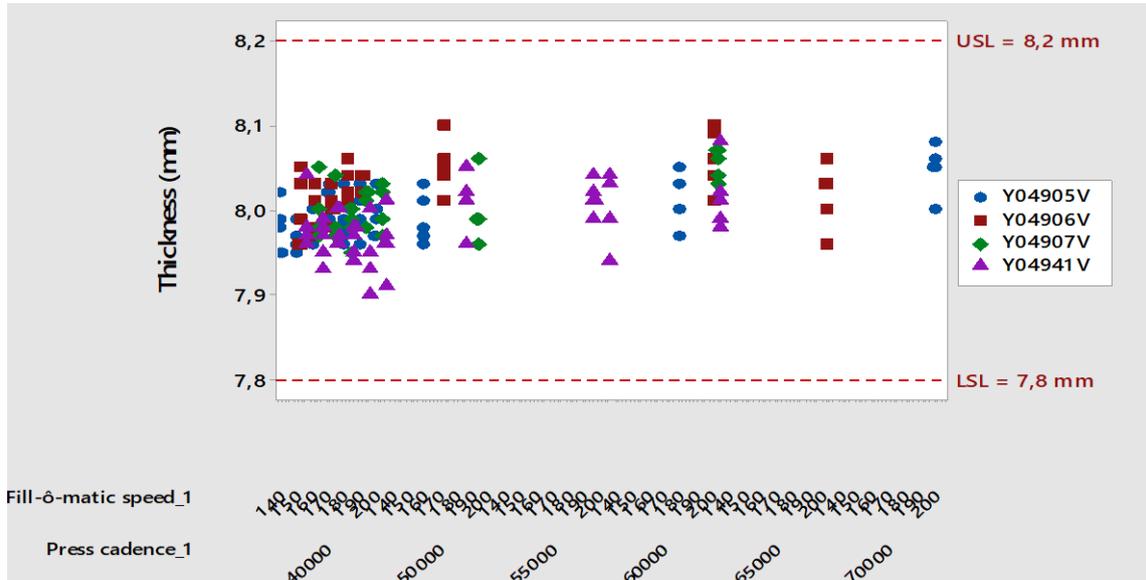


Figure 41 : Résultats des contrôles d'épaisseurs des couples de vitesses des quatre lots

Il n'y a pas de différence significative et de variations observées entre les valeurs individuelles d'épaisseurs des quatre lots, quel que soient les vitesses appliquées. Toutes les valeurs sont proches de la cible (8,0 mm) et comprises dans les spécifications (7,8 – 8,2 mm).

Pour ce paramètre, le procédé est donc considéré comme robuste pour l'ensemble des lots.

❖ Uniformité de la résistance à la rupture

La figure 42 montre les valeurs individuelles de résistance à la rupture obtenues lors des profils de comprimabilité pour les différents couples de vitesse.

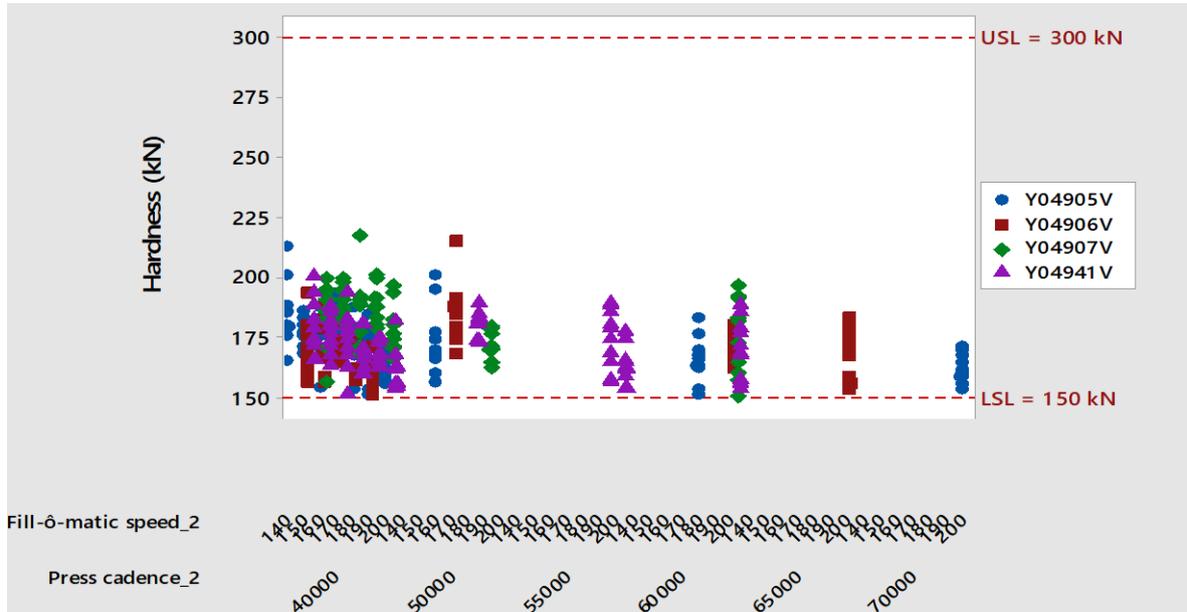


Figure 42 : Résultats des contrôles de résistance à la rupture des couples de vitesses des quatre lots

Il n’y a pas de différence significative et de variations observées entre les valeurs individuelles de résistance à la rupture des quatre lots, quelques que soient les vitesses appliquées. Les valeurs sont proches de la limite basse de spécification (150 kN) et ont du mal à se rapprocher de la cible (220 kN). Pour autant, elles restent conformes aux spécifications (150 – 300 kN).

Pour ce paramètre, le procédé est donc considéré comme passablement robuste pour l’ensemble des lots, mais devra faire l’objet d’une surveillance particulière pour ne pas descendre à des valeurs en dessous de 150 kN.

❖ Friabilité

Les résultats des tests de friabilités ont été présentés dans les paragraphes correspondant à chaque lot.

Tous les tests de friabilités réalisés sur les couples de vitesses des profils de comprimabilité sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %) pour l’ensemble des lots.

- Couple de forces

Dans le tableau 45 se trouve un résumé des résultats conformes de chaque couple FC/FPC testé sur les quatre lots.

		FR2 3M77 Y04905V			FR2 3M77 Y04906V				FR2 3M77 Y04941V					FR2 15M77 Y04907V						
		Force de compression (kN)																		
		41	43	45	39	41	43	45	41	42	43	44	45	34	36	38	40	43	45	
Force de pré-compression (kN)	3				X									X						
	5				X									X						
	7	X			X									X						
	9								X					X	X	X	X	X	X	
	10				X	X	X	X												
	11	X	X	X					X	X	X	X	X						X	
	13			X				X					X						X	

Tableau 45 : Tableau récapitulatif des résultats conformes des couples de forces

Remarque : Certains paramètres initialement prévus dans le protocole n'ont pas pu être testés, notamment la FC minimum, n'allant pas au-dessous de 34 kN, faute de résistance à la rupture conformes, inférieures à 150 kN.

Les parties suivantes présentent les résultats des différents tests réalisés sur les quatre lots, c'est à dire les tests de masses moyennes, d'épaisseurs, de résistance à la rupture et de friabilités.

#### ❖ Uniformité de masses

La figure 43 montre les valeurs moyennes de masse obtenues lors des profils de comprimabilité pour les différents couples de forces :

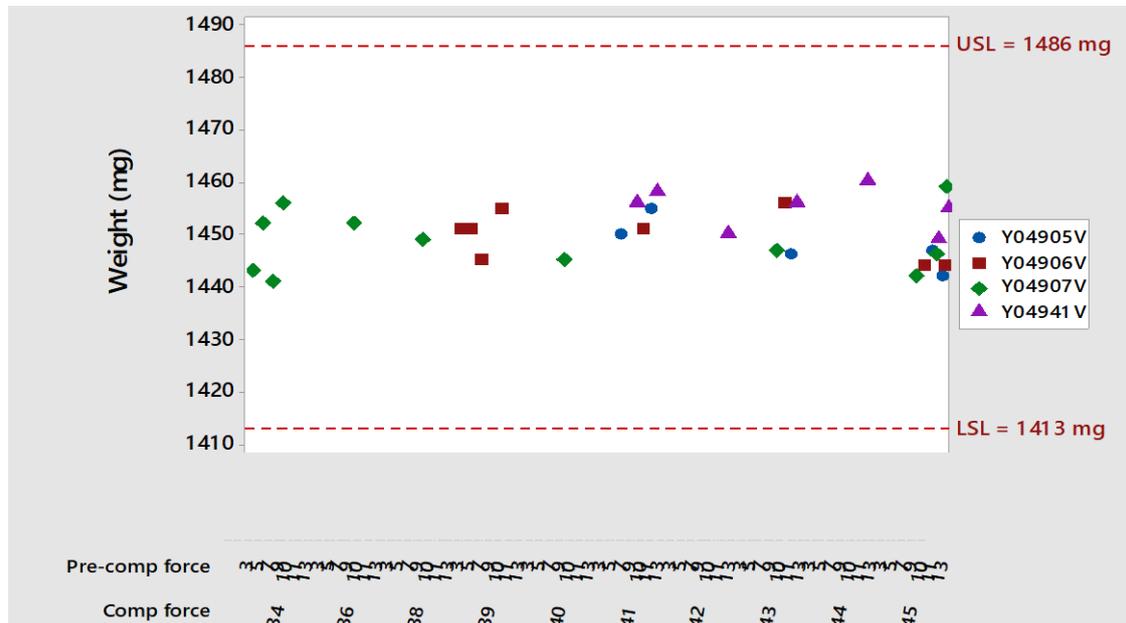


Figure 43 : Résultats des contrôles de masses moyennes des couples de forces des quatre lots

Il est à noter sur ce graphique, que seul le lot FR2 15M77 – Y04907V permet d'obtenir une plage de forces appliquées donnant des résultats conformes aussi large (34 – 45 kN / 3 – 13 kN).

Les autres lots, correspondant à la référence FR2 3M77 ne permettent pas de valider des plages de forces aussi larges.

Ces variations peuvent s'expliquer en partie par la différence entre les deux grains utilisés, qui diffèrent légèrement d'une ligne de granulation à l'autre. Cependant, avec un seul lot produit de la référence 15M77, il est difficile de confirmer cette hypothèse, et la différence n'est peut-être que le fruit d'une variabilité inter-lots normale.

Néanmoins, toutes les valeurs des masses moyennes sont autour de la cible (1449 mg) et comprises dans les spécifications (1413 – 1486 mg). De plus, il n'y a pas de différence significative et de variations observées entre les valeurs de masses des quatre lots, quelque que soient les forces appliquées.

❖ Uniformité d'épaisseurs

La figure 44 montre les valeurs individuelles d'épaisseurs obtenues lors des profils de comprimabilité pour les différents couples de forces.

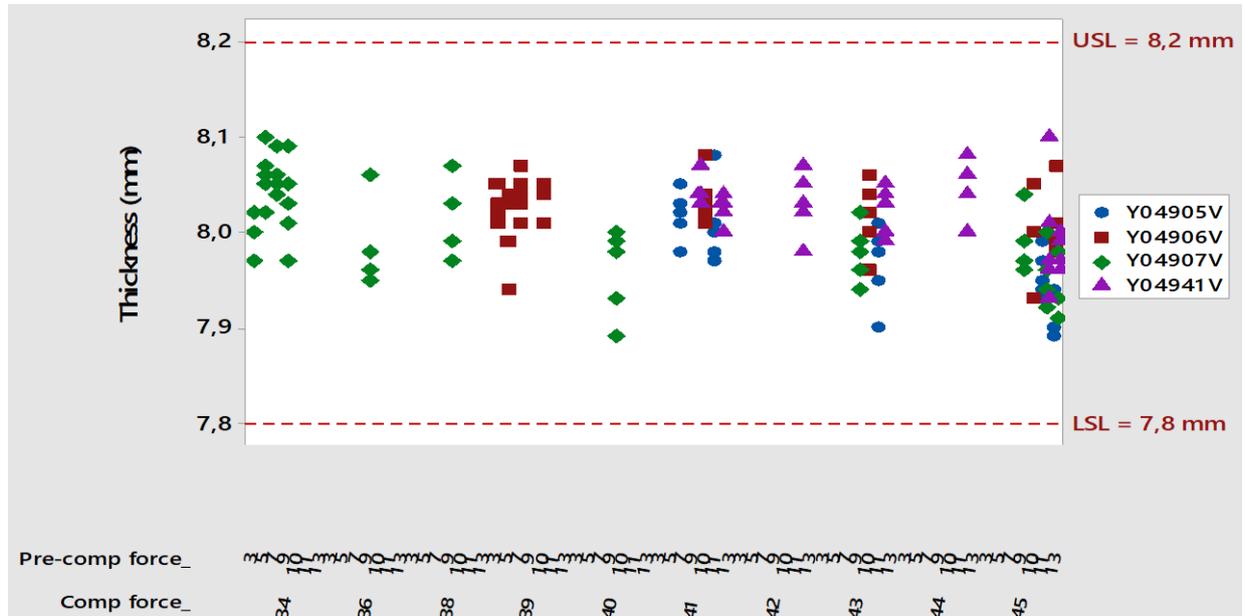


Figure 44 : Résultats des contrôles d'épaisseurs des couples de forces des quatre lots

Il n'y a pas de différence significative et de variations observées entre les valeurs individuelles d'épaisseurs des quatre lots, quelles que soient les forces appliquées. Toutes les valeurs sont proches de la cible (8,0 mm) et comprises dans les spécifications (7,8 – 8,2 mm).

Pour ce paramètre, le procédé est donc considéré comme robuste pour l'ensemble des lots.

❖ Uniformité de la résistance à la rupture

La figure 45 montre les valeurs individuelles de résistance à la rupture obtenues lors des profils de comprimabilité pour les différents couples de forces.

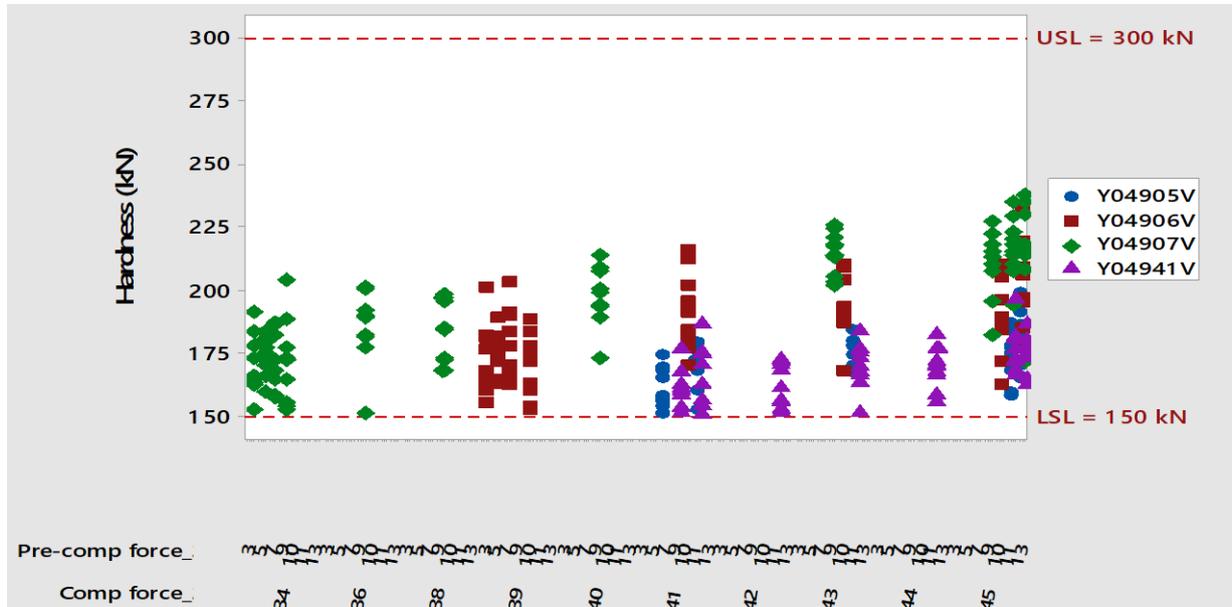


Figure 45 : Résultats des contrôles de résistance à la rupture des couples de forces des quatre lots

Il apparaît clairement sur le graphique qu’une augmentation des forces appliquées entraîne une augmentation des valeurs de résistance à la rupture des comprimés. Les meilleurs résultats obtenus pour ce paramètre sont ceux du lot FR2 15M77 – Y04907V, étant parfaitement sur la cible à 220 kN. Pour les autres valeurs, elles sont assez proches de la limite basse de spécification (150 kN), mais tout de même comprises dans les normes (150 – 300 kN).

❖ Friabilités

Les résultats des tests de friabilité ont été présentés dans les paragraphes correspondant à chaque lot.

Tous les tests de friabilités réalisés sur les couples de forces des profils de comprimabilité sont conformes aux spécifications de la Pharmacopée Européenne (< 1,0 %) pour l’ensemble des lots.

- Conclusion

Ce résumé des résultats obtenus lors des profils de comprimabilité permet de visualiser les variations pouvant exister entre les quatre lots.

Il n'apparaît donc pas de variations significatives entre les résultats des quatre lots : le procédé est donc considéré comme stable pour l'ensemble des lots.

La suite de la production de chaque lot peut cette fois être lancée, avec pour rappel, les paramètres de production validés, résumés dans le tableau 46.

	FR2 3M77 Y04905V	FR2 3M77 Y04906V	FR2 3M77 Y04941V	FR2 15M77 Y04907V
Vitesse presse (cps/h)	50 000	65 000	55 000	60 000
Vitesse fill-ô-matic (trs/min)	160	200	190	200
Force de pré- compression (kN)	11	13	11	9
Force de compression (kN)	41	45	45	43

Tableau 46 : Tableau récapitulatif des paramètres de production

## 3.3.3 Compression des lots

Ci-dessous est présenté le tableau 47, résumant les spécifications des IPC lors de la compression.

Contrôles	Spécifications			Cible
Masses	Moyenne : 1413 – 1486 mg			1449 mg
	T1*: 1377 - 1521 mg	Seulement 2 valeurs acceptées en dehors des spécifications par échantillon		
	T2*: 1304 - 1594 mg	Aucune valeur en dehors des spécifications		
Epaisseurs	7,8 – 8,2 mm			8,0 mm
Résistance à la rupture	150 – 300 kN			220 kN
Aspect visuel	Critiques	Majeurs	Mineurs	
	0	0	≤ 5	0

\* T1 et T2 sont des valeurs internes au site d'acceptabilité. Ils sont calculés en fonction de la masse moyenne : +/- 5 % pour T1, +/- 10 % pour T2.

Tableau 47 : Spécifications des IPC lors de la production des lots

Les quatre lots de validation sont produits avec les paramètres présentés dans le tableau 48 ci-dessous.

	FR2 3M77 - Y04905V	FR2 3M77 - Y04906V	FR2 3M77 - Y04941V	FR2 15M77 - Y04907V
Vitesse presse (cps/h)	50 000	65 000	55 000	55 000 – 60 000
Vitesse FOM (trs/min)	160	200	190	200
Force de compression (kN)	41	45	45	43
Force de pré-compression (kN)	11	13	11	9 – 11
Hauteur de tranche compression (mm)	2,79 – 2,88	2,73 – 2,84	2,71 – 2,83	2,75 – 2,90
Hauteur de tranche pré-compression (mm)	4,05 – 4,10	3,95 – 4,00	4,10 – 4,17	4,10 – 4,45
SREL (%)	5,1	6,1	4,8	6,1

Tableau 48 : Paramètres de compression pour chaque lot

Lors de la production, la première partie du lot FR2 15M77 – Y04907V a été produite avec une vitesse presse de 60 000 cps/h. Cette vitesse a dû être réduite par la suite car le SREL était trop élevé (proche de 8,0) ce qui entraînait de nombreux arrêts de la presse.

Le lot FR2 3M77 – Y04905V a été produit à une vitesse presse de 50 000 cps/h car une vitesse supérieure ne permettait pas d'obtenir des résistances à la rupture conformes.

Malgré cela, les autres lots ont pu être produits avec une vitesse presse supérieure ou égale à 55 000 cps/h.

### 3.3.3.1 Aspect visuel du grain (IPC)

L'aspect visuel du grain de chacun des lots est contrôlé (tableau 49).

	FR2 3M77 - Y04905V	FR2 3M77 - Y04906V	FR2 3M77 - Y04941V	FR2 15M77 - Y04907V
Aspect visuel du grain après mélange final	Grain blanc, homogène			
<b>Spécifications : grain blanc, homogène</b>				

Tableau 49 : Résultats des contrôles d'aspect visuel de chaque lot

Chaque grain obtenu est homogène et de couleur blanche et donc conforme aux spécifications du dossier d'AMM.

### 3.3.3.2 Masse moyenne et uniformité de masse (IPC)

- Masse individuelle

#### ❖ Résumé des données des dossiers de lots

	FR2 3M77 - Y04905V	FR2 3M77 - Y04906V	FR2 3M77 - Y04941V	FR2 15M77 - Y04907V	Moyenne des quatre lots
Moyenne (mg)	1445	1453	1451	1452	1451
Minimum (mg)	1410	1399	1418	1407	1399
Maximum (mg)	1477	1489	1482	1491	1491
Ecart type	13,17	15,09	12,34	15,26	14,33
CV (%)	0,91	1,04	0,85	1,05	0,99
<b>Spécifications : 1413 – 1486 mg (Cible : 1449 mg)</b>					

Tableau 50 : Tableau récapitulatif des données de masses tracées sur les dossiers de lots

D'après le tableau 50, toutes les masses individuelles sont conformes et comprises dans les spécifications : aucune valeur ne se trouve seulement dans les intervalles T1 (1377 – 1521 mg) ou T2 (1303 – 1594 mg). Le coefficient de variation (CV) est de valeur faible (autour de 1 %), ce qui indique une bonne répétabilité du procédé pour ce paramètre.

La validation du procédé a pour but de démontrer sa stabilité, c'est-à-dire sa capacité à donner des résultats constants dans le temps. Si la distribution des résultats le permet, des calculs de capacité sont réalisés. Mais si la distribution ne suit pas une loi normale, une autre méthode est utilisée. C'est pourquoi le premier test réalisé sur les données sera toujours un test de normalité.

#### ❖ Test de Normalité

Un test de Normalité est réalisé pour chaque caractéristique critique (masse, résistance à la rupture, épaisseur), afin de déterminer si les données suivent ou non une loi normale, ce qui déterminera ensuite les tests statistiques que l'on peut ou non réaliser. Tous les tests statistiques et les analyses des résultats sont effectués grâce au logiciel MiniTab.

L'objectif est de vérifier que la population de données suit une distribution normale.

Le test de Normalité sur les valeurs unitaires de masse est présenté sur la figure 46 ci-dessous.

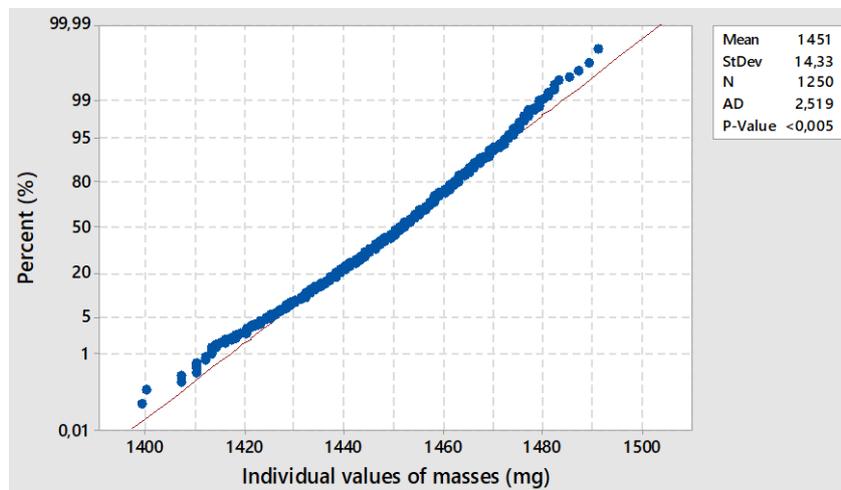


Figure 46 : Test de Normalité appliqué à l'uniformité de masse

En utilisant le test d'Anderson Darling, la P-value obtenue est inférieure à 0,05 ; ce qui signifie que la population de données ne suit pas la loi Normale. Le calcul de la capacité n'est donc pas possible

pour déterminer la stabilité du processus.

Ainsi, selon la procédure en vigueur, la construction d'un diagramme de série chronologique est alors à effectuer pour prédire la stabilité du procédé.

❖ Représentation graphique et analyses des données

En ce qui concerne l'évaluation de la stabilité du procédé lorsque les données ne suivent pas une loi Normale, il est nécessaire de calculer les limites de contrôle du paramètre, selon les règles de la procédure, soit la règle des « 75 % delta ». Selon cette règle, les limites de contrôle se situent à une distance de la moyenne équivalente à 75 % de l'écart entre la moyenne et la limite de spécification :

$$UCL = \bar{x} + 0.75 \times (USL - \bar{x})$$

$$LCL = \bar{x} - 0.75 \times (\bar{x} - LSL)$$

Avec :  $\bar{x}$  = Moyenne des masses individuelles

Soit dans ce cas-là :

$$UCL = 1451 + 0,75 \times (1521 - 1451) = \mathbf{1504 \text{ mg}}$$

$$LCL = 1451 - 0,75 \times (1451 - 1377) = \mathbf{1396 \text{ mg}}$$

Vient ensuite l'application des règles de Nelson pour prédire la stabilité du processus.

Il s'agit de vérifier l'absence de ces 3 situations :

- Situation 1 : 1 point supérieur à  $3\sigma$  à partir de la moyenne calculée (non applicable lorsque les données ne suivent pas une loi Normale).
- Situation 2 : 9 points consécutifs du même côté par rapport à la moyenne calculée.
- Situation 3 : 6 points consécutifs tous croissants ou tous décroissants.

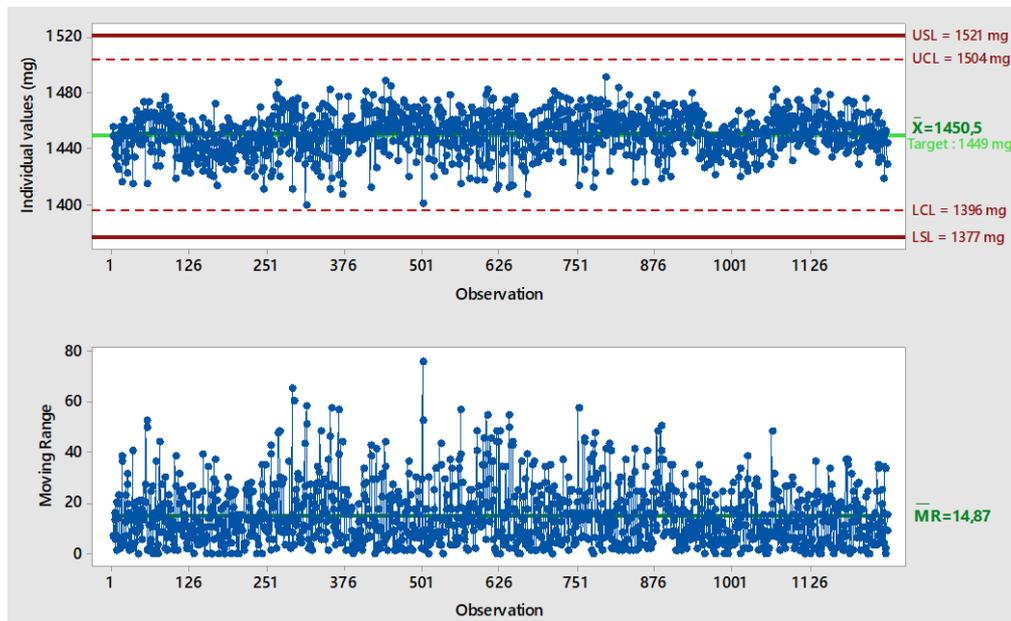


Figure 47 : Carte de contrôle des masses individuelles

Lorsqu'une de ces situations est détectée, elle apparaît en rouge sur les graphes générés par le logiciel Minitab.

D'après la figure 47, toutes les valeurs individuelles sont comprises entre les spécifications hautes et basses (1377 – 1521 mg), sans retrouver une seule valeur dans les limites T1 ou T2. Les valeurs sont donc conformes aux spécifications.

#### ❖ Prédiction de la stabilité

Aucune valeur individuelle ne sort de l'intervalle délimité par les limites de contrôle UCL et LCL. De plus, la moyenne des masses individuelles est proche de la cible (1450,5 mg pour une cible à 1449 mg).

La valeur du moving range (MR), qui permet d'apprécier la variabilité d'une donnée à l'autre, est de 14,85 mg (d'une valeur à une autre). Etant donné la large étendue des spécifications pour la masse (1377 – 1521 mg), le MR est considéré comme bas.

Au regard de ces résultats, le procédé est considéré comme stable pour les masses individuelles.

❖ Prédiction de la capabilité

La capabilité permet de mesurer la capacité du procédé à obtenir des valeurs dans les intervalles déterminés. Comme cité précédemment, quand les données ne suivent pas la loi Normale, la capabilité ne peut donc pas être calculée. Cependant, au vu de l'absence des situations 2 et 3 des règles de Nelson et de l'absence de valeurs individuelles en-dehors de l'intervalle entre la LCL et la UCL calculé selon la règle des 75 % delta, le procédé peut être considéré comme acceptable.

**En conclusion des résultats obtenus, le procédé est conforme aux spécifications, stable et acceptable pour les masses individuelles.**

- Masse moyenne par contrôle

D'après le tableau 50 vu précédemment, toutes les masses moyennes sont conformes aux spécifications. Le CV est de valeur faible (< 1 %), ce qui indique une bonne répétabilité du procédé pour ce paramètre.

❖ Test de Normalité

Le test de Normalité sur la masse moyenne est présenté sur la figure 48 ci-dessous.

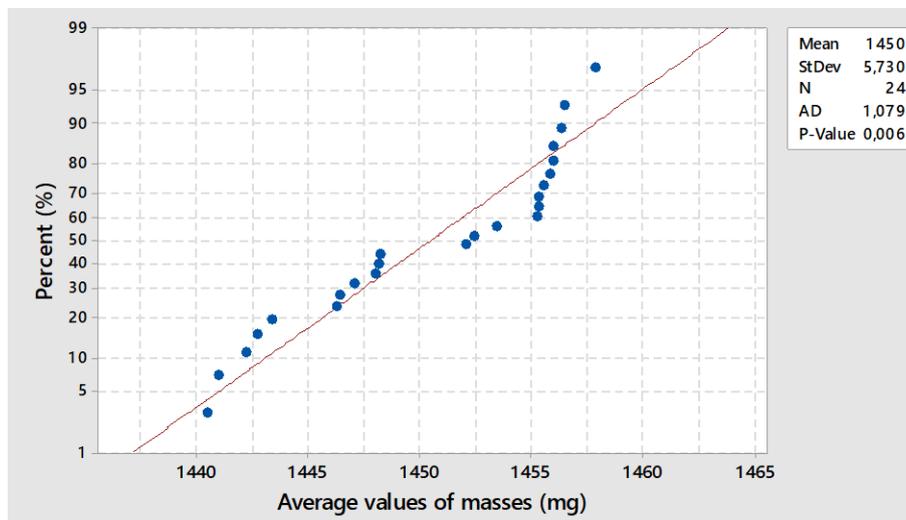


Figure 48 : Test de Normalité appliqué à la masse moyenne

En utilisant le test d'Anderson Darling, la P-value obtenue est inférieure à 0,05, ce qui signifie que la population de données ne suit pas la loi Normale. Le calcul de la capabilité n'est donc pas possible.

Ainsi, selon la procédure en vigueur, la construction d'un diagramme de série chronologique est alors à effectuer pour prédire la stabilité du procédé.

❖ Représentation graphique et analyses des données

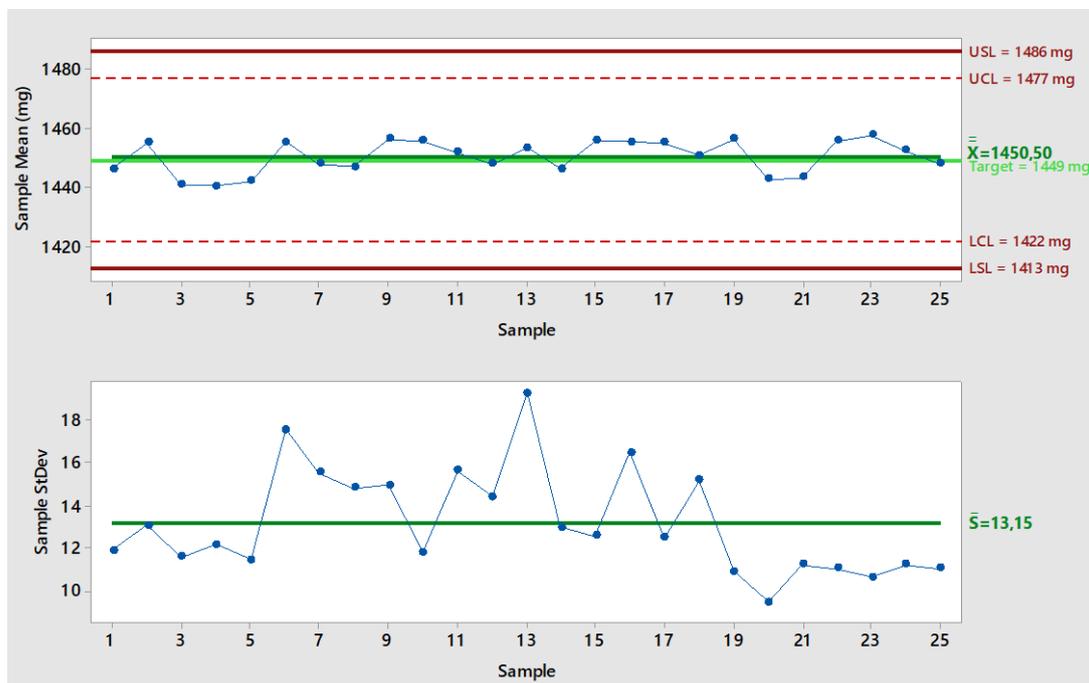
Comme la situation précédente, il est nécessaire de calculer les limites de contrôles du paramètre selon la règle des « '75 % delta », puisque les données ne suivent pas une distribution normale :

$$\text{UCL} = 1451 + 0,75 \times (1486 - 1451) = 1477 \text{ mg}$$

$$\text{LCL} = 1451 - 0,75 \times (1451 - 1413) = 1423 \text{ mg}$$

Il s'agit ensuite de vérifier l'absence des situations 2 et 3 des règles de Nelson :

- Situation 2 : 9 points consécutifs du même côté par rapport à la moyenne calculée.
- Situation 3 : 6 points consécutifs tous croissants ou tous décroissants.



D'après la figure 49, toutes les masses moyennes sont comprises dans les spécifications (1413 – 1486 mg) et sont donc conformes. De plus, la moyenne des valeurs est proche de la cible (1450,5 pour une cible à 1449 mg).

❖ Prédiction de la stabilité

Toutes les valeurs sont comprises dans l'intervalle entre les limites de contrôle et sont éloignées de ces limites, ce qui montre la stabilité du procédé.

Le MR est ici de 13,15 mg. Etant donné le large range des spécifications pour la masse (1377 – 1521 mg), le MR est considéré comme bas. De plus, les situations 2 et 3 de Nelson ne sont pas retrouvées dans ce cas-là.

Au regard de ces résultats, le procédé est considéré comme stable pour les masses moyennes.

❖ Prédiction de la capabilité

Comme les données ne suivent pas la loi Normale, la capabilité ne peut donc pas être calculée. Cependant, au vu de l'absence des situations 2 et 3 des règles de Nelson et de l'absence de valeurs individuelles en-dehors de l'intervalle entre la LCL et la UCL calculé selon la règle des 75 % delta, le procédé peut être considéré comme acceptable.

**En conclusion des résultats obtenus, le procédé est conforme aux spécifications, stable et acceptable pour les masses moyennes.**

## 3.3.3.3 Epaisseurs (IPC)

❖ Résumé des données des dossiers de lots

	FR2 3M77 - Y04905V	FR2 3M77 - Y04906V	FR2 3M77 - Y04941V	FR2 15M77 - Y04907V	Moyenne des quatre lots
Moyenne (mm)	7,96	7,94	7,99	7,97	7,97
Minimum (mm)	7,89	7,84	7,91	7,85	7,84
Maximum (mm)	8,05	8,07	8,06	8,11	8,11
Ecart type	0,04	0,05	0,03	0,06	0,05
CV (%)	0,55	0,68	0,43	0,81	0,68
<b>Spécifications : 7,8 – 8,2 mm</b>					

Tableau 51 : Tableau récapitulatif des données d'épaisseurs tracées sur les dossiers de lots

D'après le tableau 51, toutes les épaisseurs sont conformes aux spécifications. Le CV est de valeur faible ( $< 1\%$ ), ce qui indique une bonne répétabilité du procédé pour ce paramètre.

#### ❖ Test de Normalité

Le test de Normalité sur les épaisseurs est présenté sur la figure 50 ci-dessous.

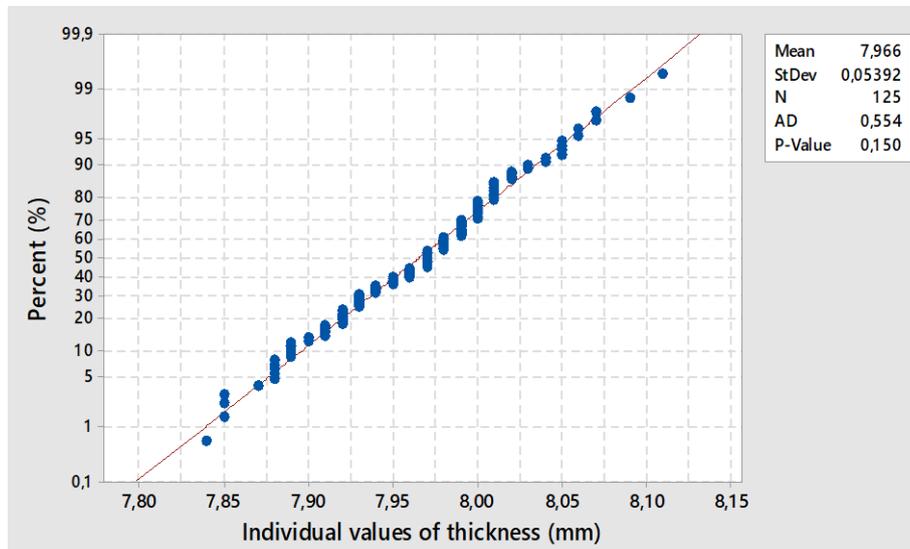


Figure 50 : Test de Normalité appliqué aux épaisseurs individuelles

En utilisant le test d'Anderson Darling, la P-value obtenue est de  $P = 0,150$  ; ce qui signifie que la population de données suit la loi Normale ( $P > 0,05$ ).

#### ❖ Représentation graphique et analyses des données

A partir des données brutes obtenues lors de la production, une carte de contrôle est établie, comportant :

- Les spécifications d'épaisseurs : 7,8 – 8,2 mm.
- Les limites de contrôles calculées par le logiciel MiniTab : 7,83 – 8,10 mm.
- La règle 1 de Nelson est applicable et les situations 2 et 3 ne sont pas retrouvées.

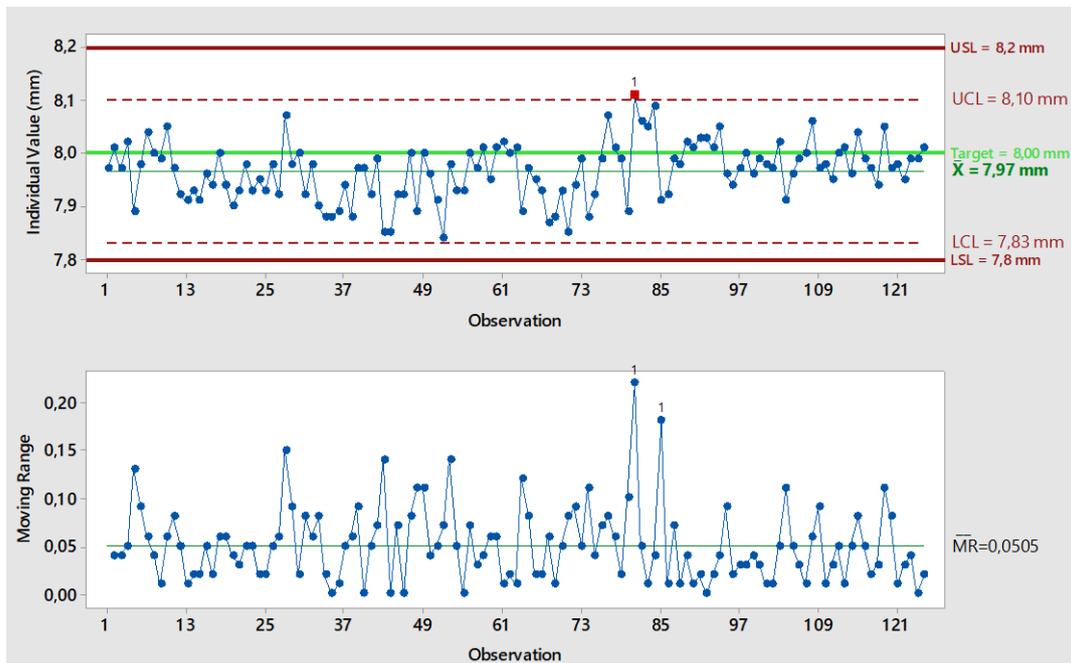


Figure 51 : Carte de contrôle des épaisseurs individuelles

D'après la figure 51, toutes les valeurs moyennes sont comprises dans les spécifications (7,8 – 8,2 mm).

Les limites de contrôles UCL et LCL sont centrées dans celles de spécifications USL et LSL, ce qui confirme des résultats conformes. De plus, la moyenne des valeurs est proche de la cible (7,97 mm pour une cible à 8,00 mm).

#### ❖ Prédiction de la stabilité

La situation 1 de Nelson est retrouvée dans le graphique. La valeur est au-dessus de l'UCL mais reste éloignée des spécifications hautes (8,11 mm pour 8,20 mm). Le risque est donc faible de retrouver une valeur en dehors de ces limites.

De plus, le MR est ici de 0,05 mm d'une valeur à l'autre, ce qui est faible étant donné l'étendue des spécifications pour l'épaisseur (7,8 – 8,2 mm).

Au regard de ces résultats, le procédé est considéré comme stable pour les épaisseurs.

❖ Prédiction de la capabilité

Une étude de capabilité est réalisée à partir des données d'épaisseurs, représentée sous la forme du graphique ci-dessous (figure 52).

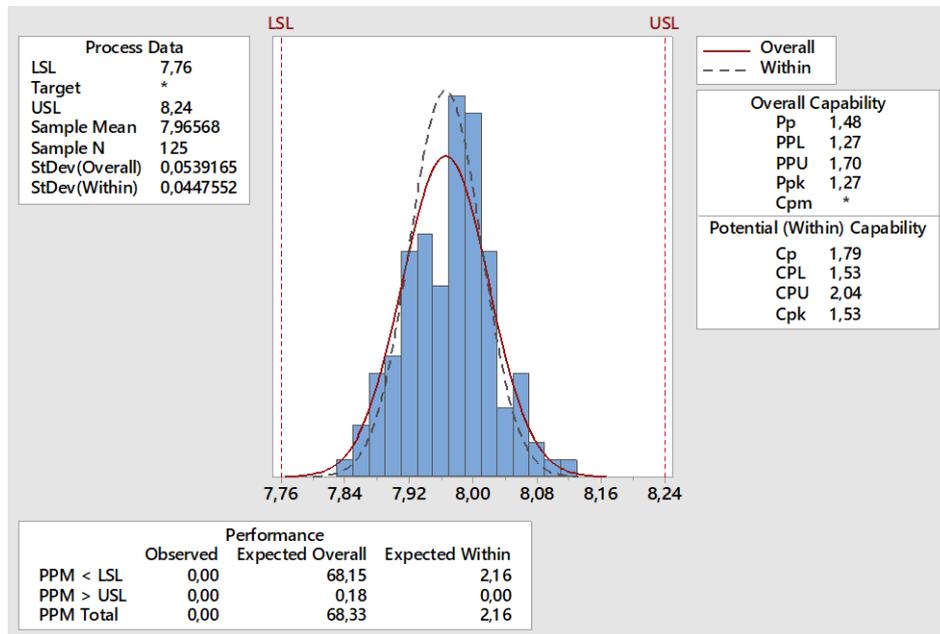


Figure 52 : Test de capabilité appliqué aux épaisseurs individuelles

$$Cpk = \min \left( \frac{m - \text{limite inf.}}{3\sigma} ; \frac{\text{limite sup.} - m}{3\sigma} \right)$$

Avec un  $CpK = 1,53$ , il est possible de conclure que le paramètre d'épaisseur pour ce procédé est capable ( $CpK > 1,3$ ).

En conclusion des résultats obtenus, le procédé est conforme aux spécifications, stable et capable pour les épaisseurs.

### 3.3.3.4 Résistance à la rupture (IPC)

❖ Résumé des données des dossiers de lots

	FR2 3M77 - Y04905V	FR2 3M77 - Y04906V	FR2 3M77 - Y04941V	FR2 15M77 - Y04907V	Moyenne des quatre lots
Moyenne (N)	174,4	190,4	174,5	210,9	188,5
Minimum (N)	154	163	150	167	150
Maximum (N)	197	213	197	248	248
Ecart type	9,67	11,31	9,18	16,55	19,62
CV (%)	5,54	5,94	5,26	7,85	10,41
<b>Spécifications : 150 – 300 kN</b>					

Tableau 52 : Tableau récapitulatif des données de résistance à la rupture tracées sur les dossiers de lots

Toutes les résistances à la rupture sont conformes aux spécifications. Les CV ont des valeurs assez élevées (> 5 %) ce qui indique une disparité des données, explicable notamment par l'intervalle entre les valeurs minimale (150 kN) et maximale (300 kN) des spécifications. De plus, la forme ovale des comprimés a pu fausser la mesure de la résistance de certains comprimés, si ceux n'étaient pas bien positionnés.

❖ Test de Normalité

Le test de Normalité sur la masse moyenne est présenté sur la figure 53 ci-dessous.

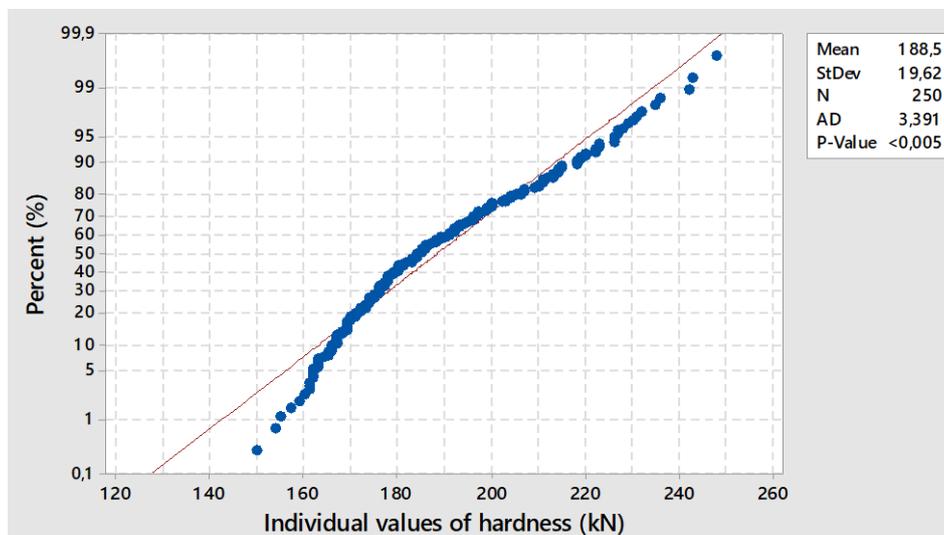


Figure 53 : Test de Normalité appliqué aux résistances à la rupture individuelles

En utilisant le test d'Anderson Darling, la P-value obtenue est inférieure à 0,05, ce qui signifie que la population de données ne suit pas la loi Normale. Le calcul de la capacité n'est donc pas possible pour déterminer la stabilité du processus.

Ainsi, selon la procédure en vigueur, la construction d'un diagramme de série chronologique est alors à effectuer pour prédire la stabilité du procédé.

#### ❖ Représentation graphique et analyses des données

Il est nécessaire de calculer les limites de contrôles du paramètre selon la règle des « 75 % delta », puisque les données ne suivent pas une distribution normale :

$$UCL = 189 + 0,75 \times (300 - 189) = 272 \text{ kN}$$

$$LCL = 189 - 0,75 \times (189 - 150) = 160 \text{ kN}$$

Il s'agit ensuite de vérifier l'absence des situations 2 et 3 des règles de Nelson :

- Situation 2 : 9 points consécutifs du même côté par rapport à la moyenne calculée.
- Situation 3 : 6 points consécutifs tous croissants ou tous décroissants.

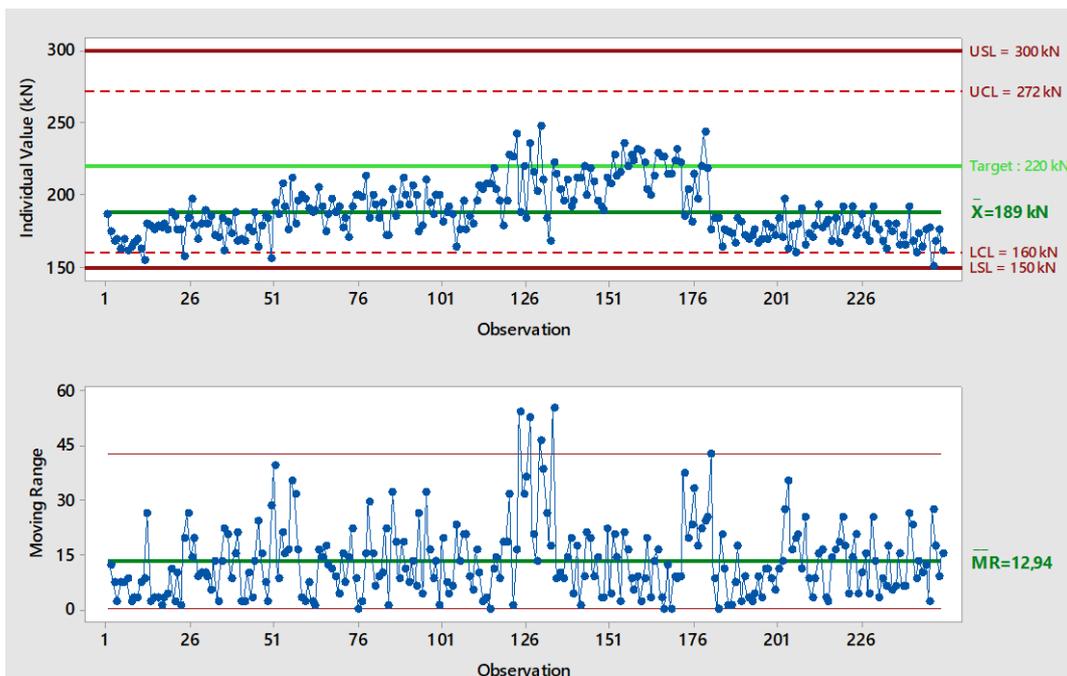


Figure 54 : Carte de contrôle des duretés individuelles

D'après la figure 54, toutes les valeurs de résistance à la rupture sont comprises dans les spécifications (150 - 300 kN) et sont donc conformes. De plus, la moyenne des valeurs est un peu plus basse que la cible, mais en reste relativement proche (189 kN pour une cible à 220 kN).

❖ Prédiction de la stabilité

Les limites de contrôles UCL et LCL ne sont pas centrées dans celles de spécifications USL et LSL. Le MR est ici de 12,94 kN, ce qui est plutôt faible étant donné le range large de spécifications des duretés (150 – 300 kN).

De plus, les situations 2 et 3 de Nelson ne sont pas retrouvées dans ce cas-là. Il apparaît quatre types de population de données correspondant aux quatre lots réalisés. Il est connu sur ce produit que la résistance à la rupture est un paramètre difficile à obtenir : le comprimé est volumineux, et le grain peu cohésif. Le niveau de cohésivité du grain dépend de nombreux facteurs, notamment de son TH, facteur sur lequel une variabilité est inévitable.

Lors des réglages au démarrage de la compression, l'opérateur tente donc de s'approcher au maximum de cette cible, mais généralement, les résultats obtenus se situent dans la moitié basse de l'intervalle de spécification. Cela explique qu'il n'y ait pas une homogénéité des résultats de résistance d'un lot à l'autre. Cependant, à l'intérieur de chaque lot, la variabilité est faible.

Au regard de ces résultats, le procédé est considéré comme stable pour la résistance à la rupture, mais seulement à l'intérieur des lots et non pas d'un lot à l'autre, dépendant de son TH.

❖ Prédiction de la capabilité

Il apparaît que cinq valeurs sont au-dessous du LCL, ce qui démontre un potentiel manque de stabilité du procédé pour la résistance à la rupture des comprimés. Historiquement, la résistance à la rupture de ce produit a toujours été dans les limites basses mais toujours conformes aux spécifications. Les faibles valeurs obtenues ne sont pas considérées comme des paramètres critiques, car aucun impact n'est à noter en conditionnement, et les tests de dissolutions sont conformes.

Le changement des poinçons n'a pas eu d'impact sur la valeur des résistances des comprimés, cependant, il est impossible de conclure de suite de la capabilité de ce paramètre : un suivi sur 30 lots sera donc réalisé pour conclure à ce sujet.

**En conclusion des résultats obtenus, le procédé est conforme aux spécifications et stable à l'intérieur de chaque lot pour la résistance à la rupture. Sa stabilité inter-lots et sa capabilité sont à démontrer sur un plus grand nombre de lots.**

## 3.3.3.5 Contrôle d'aspect visuel (IPC)

❖ En cours de production

Le tableau 53 résume les contrôles d'aspect visuel réalisés au cours de la production pour chaque lot.

Aspect visuel (sur 400 comprimés)	FR2 3M77 - Y04905V			FR2 3M77 - Y04906V			FR2 3M77 - Y04941V			FR2 15M77 - Y04907V		
	C	M	m	C	M	m	C	M	m	C	M	m
Sache 1 - début	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sache 1 - 1 <sup>er</sup> tiers	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sache 1 - 2 <sup>nd</sup> tiers	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sache 2 - début	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sache 2 - 1 <sup>er</sup> tiers	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sache 2 - 2 <sup>nd</sup> tiers	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Fin du lot	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sache 1 - début										0	0	0
Sache 1 - milieu										0	0	0
Sache 2 - début										0	0	0
Sache 2 - milieu										0	0	0
Sache 3 - début										0	0	0
Sache 3 - milieu										0	0	0
Fin du lot										0	0	0
Spécifications	0	0	≤ 5	0	0	≤ 5	0	0	≤ 5	0	0	≤ 5

Tableau 53 : Tableau détaillé des résultats des contrôles d'aspect visuel en cours de production pour chaque lot

Aucun défaut n'a été relevé lors des contrôles d'aspect visuel, les résultats étant ainsi conformes aux spécifications.

❖ Contrôle statistique à la fin de chaque lot

Le tableau 54 résume les contrôles statistiques d'aspect visuel pour chaque lot.

Aspect visuel (sur 1600 comprimés)	FR2 3M77 - Y04905V				FR2 3M77 - Y04906V				FR2 3M77 - Y04941V				FR2 3M77 - Y04907V			
	R	R	R	R	R	C	M	m	R	C	M	m	R	C	M	m
Sache 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sache 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sache 3													0	0	0	0
Spécifications	0	≤ 3	≤ 14	≤ 21	0	≤ 3	≤ 14	≤ 21	0	≤ 3	≤ 14	≤ 21	0	≤ 3	≤ 14	≤ 21

\*R=Rhédibitoires

Tableau 54 : Tableau récapitulatif des résultats des contrôles d'aspect visuel réalisés à la fin de chaque lot

Aucun défaut n'a été relevé lors des contrôles statistiques d'aspect visuel, les résultats étant ainsi conformes aux spécifications.

### 3.3.3.6 Friabilité (contrôles supplémentaires)

	FR2 3M77 Y04906V	FR2 3M77 Y04941V	FR2 15M77 Y04907V
Sache 1 – début (%)	0,18	0,29	0,14
Sache 2 – début (%)	0,18	0,19	0,17
Sache 3 – début (%)	NA	NA	0,16
<b>Spécifications : ≤ 1.0 %</b>			

Tableau 56 : Résultats des contrôles de friabilité supplémentaires

D'après le tableau 56, tous les contrôles de friabilité réalisés sur les lots testés sont conformes aux spécifications de la Ph. Eur. (< 1,0 %).

### 3.3.3.7 Uniformité de teneur (contrôles supplémentaires)

L'uniformité de teneur est effectuée sur les premiers comprimés produits après les réglages de la masse, sur ceux produit avec un couple de vitesses maximales lors des profils de comprimabilité, puis sur 3 comprimés prélevés en 10 points à intervalles réguliers au cours de la compression de chaque lot.

#### ❖ Lot FR2 3M77 – Y04905V

Les échantillons prélevés pour réalisés les tests ne sont pas suffisants pour ce lot. Du fait, les analyses n'ont pas pu être effectuées et seuls les résultats des trois lots restants sont pris en compte.

#### ❖ Lot FR2 3M77 – Y04906V

La figure 55 montre l'uniformité de teneur du lot Y04906V. Il apparaît également la moyenne des uniformités de teneur des contrôles de routine obtenus par le LCQ (teneur moyenne par sachet).

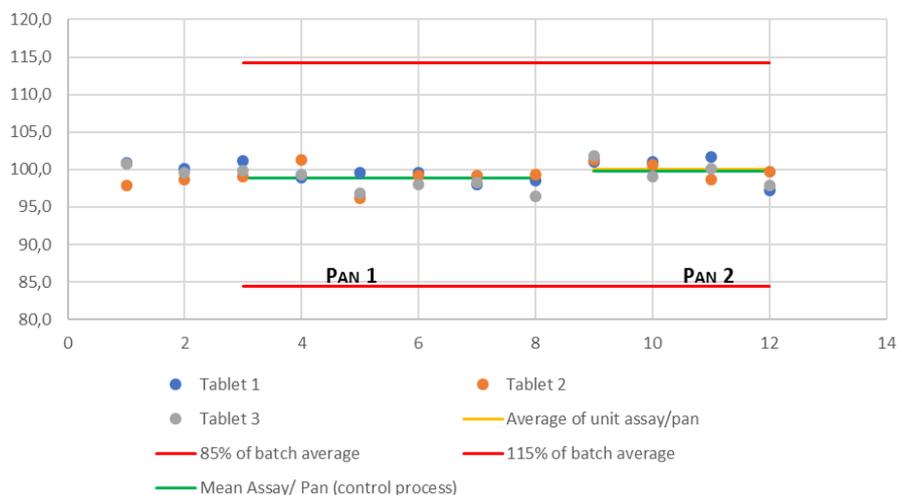


Figure 55 : Résultats du contrôle d'uniformité de teneur – Lot Y04906V

*Remarque : Il est à noter que le nombre d'échantillons n'est pas le même entre les deux lots. En effet, le nombre de dosages réalisés avec le deuxième lot est moins important, car le nombre de comprimés produits était moins important à cause du surplus de déchets produits lors des profils de comprimabilité.*

❖ Lot FR2 3M77 – Y04941V

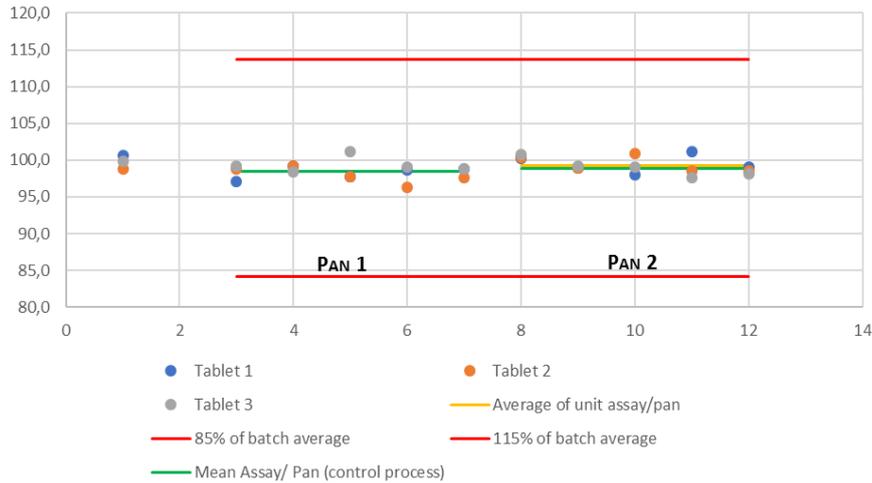


Figure 56 : Résultats du contrôle d'uniformité de teneur – Lot Y04941V

D'après la figure 56, toutes les valeurs sont comprises dans les spécifications (85 – 115 %). Les moyennes de teneur individuelles des comprimés par sachet et la moyenne de l'essai par lot sont similaires, ce qui démontre que l'uniformité de teneur individuelle est constante tout au long du lot. L'uniformité de teneur pour ce lot est donc conforme aux spécifications.

❖ Lot FR2 15M77 – Y04907V

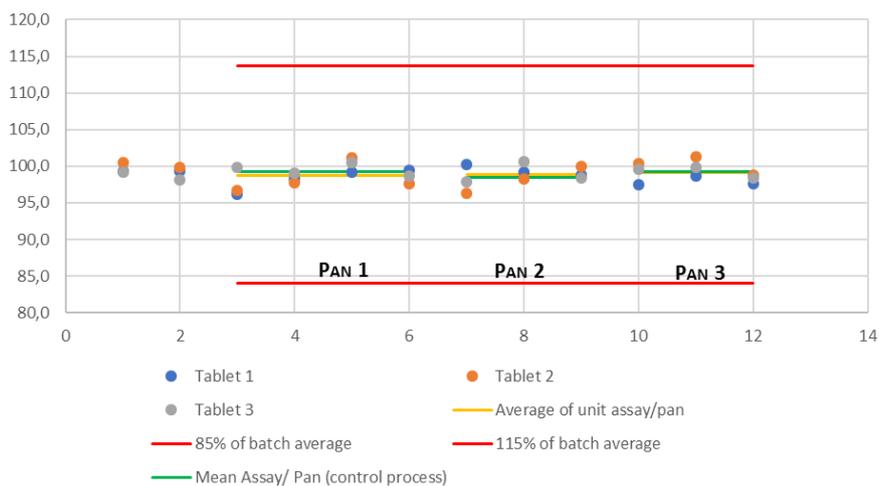


Figure 57 : Résultats du contrôle d'uniformité de teneur – Lot Y04907V

D'après la figure 57, toutes les valeurs sont comprises dans les spécifications (85 – 115 %). Les moyennes de teneur individuelles des comprimés par sachet et la moyenne de l'essai par sachet sont similaires, ce qui démontre que l'uniformité de teneur individuelle est constante tout au long du lot. L'uniformité de teneur pour ce lot est donc conforme aux spécifications.

3.3.3.8 Profil de dissolution (contrôles supplémentaires)

Les graphiques ci-dessous représentent les profils de dissolution qui ont été réalisés sur trois des lots.

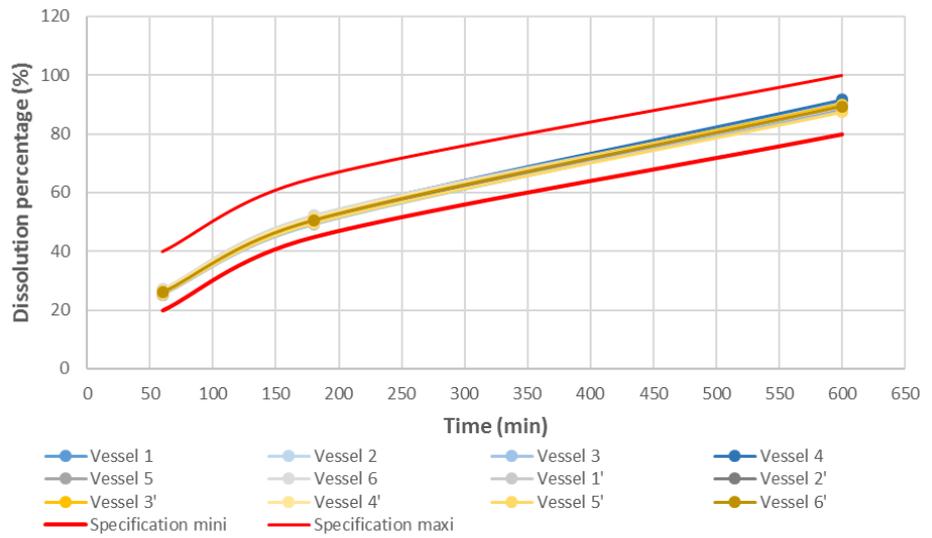


Figure 58 : Profil de dissolution – Lot Y04906V

D'après la figure 58, les temps et pourcentages de dissolutions des comprimés contenus dans les 6 bols sont compris dans les limites de spécifications.

Les profils de dissolutions du lot sont donc conformes aux spécifications.

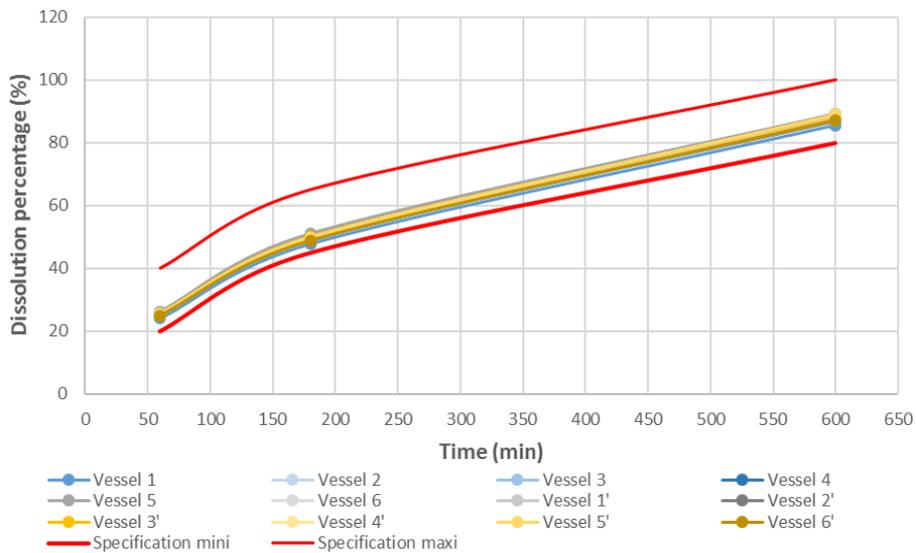


Figure 59 : Profil de dissolution – Lot Y04941V

D'après la figure 59, les temps et pourcentages de dissolutions des comprimés contenus dans les 6 bols sont compris dans les limites de spécifications.

Les profils de dissolutions du lot sont donc conformes aux spécifications.

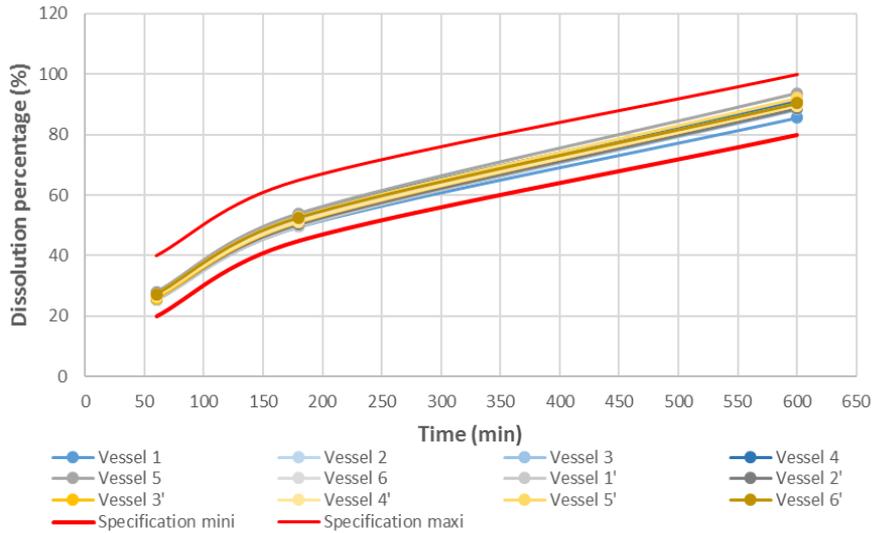


Figure 60 : Profil de dissolution – Lot Y04907V

D'après la figure 60, les temps et pourcentages de dissolutions des comprimés contenus dans les 6 bols sont compris dans les limites de spécifications.

Les profils de dissolutions du lot sont donc conformes aux spécifications.

**En conclusion des résultats obtenus pour chacun des lots, le procédé est conforme aux spécifications, stable et reproductible pour les profils de dissolutions.**

### 3.3.4 Produit fini

Enfin, des contrôles qualité sur le produit fini sont réalisés.

#### 3.3.4.1 Contrôles analytiques

Pour ces contrôles, le lot FR2 3M77 – Y04905V a été analysé comme un lot de routine. Les deux saches produites n'ont pas été différenciées comme pour les trois autres lots. Les tests microbiologiques sur ce lot n'ont donc pas été effectués, car inexistantes en routine.

L'ensemble des résultats des contrôles analytiques effectués sur chaque lot pour cette validation est regroupé dans le tableau 57.

Tests	Spécifications		Y04905V	Y04906V		Y04941V		Y04907V		
				SACHE 1	SACHE 2	SACHE 1	SACHE 2	SACHE 1	SACHE 2	SACHE 3
Selon procédure en vigueur										
Caractères organoleptiques	Blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, gravé 1000 sur une face et MERCK sur l'autre		CONFORME	CONFORME		CONFORME		CONFORME		
Identification Chlorhydrate Metformine (IR) (Ph Eur. 2.9.40)	Conforme au spectre de référence		CONFORME	CONFORME		CONFORME		CONFORME		
Uniformité de teneur (Ph Eur. 2.9.40) (%)	Conforme aux spécifications de la Ph Eur 2.9.40 (< 15 %)		1,9	1,9 CONFORME	3,4 CONFORME	1,7 CONFORME	1,3 CONFORME	2,7 CONFORME	1,7 CONFORME	3,0 CONFORME
Masses moyennes (mg)	1377 – 1522 mg		1447	1453		1453		1450		
Taux d'Humidité (Ph Eur. 2.2.32) (%)	Pas plus de 3 %		2,0	1,8 CONFORME	1,8 CONFORME	1,8 CONFORME	1,8 CONFORME	2,0 CONFORME	1,9 CONFORME	1,9 CONFORME
Teneur moyenne par sachet	OOT =956,6 - 1015,1 mg/cp OOS =950,0 - 1050,0 mg/cp		986,6	988,7	997,7	984,8	988,3	992,9	985,1	991,7
Dissolutions (Ph Eur. 2.9.3) (sur 12 comprimés)										
1 heure	Valeurs individuelles : Conformes au niveau L1, L2 ou L3	20 – 40 %	24	26		25		26		
3 heures		45 – 65 %	49	50		49		50		
10 heures		Pas inférieur à 80 %	89	89		87		89		
Substances apparentées										
Cyanoguanidine	Pas supérieur à 0,02 %		0,00	0,00		0,00		0,00		
Autres impuretés individuelles	Pas supérieur à 0,10 %		0,01	0,01		0,01		0,01		
Somme des impuretés	Pas supérieur à 0,5 %		0,0	0,0		0,0		0,0		
Tests microbiologiques (Ph. Eur 5.1.4)										
DGAT	Pas supérieur à 10 <sup>3</sup> CFU/g		/	< 100		< 100		< 100		
DMLT	Pas supérieur à 10 <sup>2</sup> CFU/g			< 100		< 100		< 100		
Escherichia Coli	Absence dans 1 g			Absence		Absence		Absence		

Tableau 57 : Résultats des contrôles analytiques pour chaque lot

3.3.4.2 Profil de dissolution et facteur de similarité  $f_2$ 

Le facteur de similarité  $f_2$  est un critère interne de similarité du profil de dissolution d'un produit par rapport à une référence. Celui-ci doit être compris entre 50 et 100 % pour être conforme.

Certaines conditions sont requises pour son calcul :

- 3 points minimum de dissolution doivent être pris en compte.
- 12 comprimés doivent être testés pour chaque point.
- Pas plus de 1 point de dissolution ne doit être supérieur à 85 %.
- Le CV du premier point doit être inférieur à 20 %, et le CV des autres points doit être inférieur à 10 %.
- Les temps de prélèvement doivent être les mêmes pour la référence et l'essai.

Les profils de dissolution des quatre lots ont été comparés avec le profil de dissolution de référence en utilisant le calcul du facteur de similarité  $f_2$  tel que décrit dans la « *Guideline on the investigation of bioequivalence* » – CPMP\_EWP\_QWP\_1401\_98-Rev1 Corr., Appendix 1 – *Dissolution testing and similarity of dissolution profiles* ».

Les résultats de ce calcul sont présentés dans le tableau 58 ci-dessous.

Lot FR2 3M77 - Y04906V			
Temps	A 60 min	A 180 min	A 300 min
Moyenne sur 12 cps (Dissolution %)	26	50,6	89,3
Référence	24,8	49,4	88,9
CV (%)	2,4	1,9	1,3
Spécifications CV (%)	≤ 20	≤ 10	
Supac $f_2$	92,4		
Spécifications	$50 \leq f_2 \leq 100$		
Lot FR2 3M77 - Y04941V			
Temps	A 60 min	A 180 min	A 300 min
Moyenne sur 12 cps (Dissolution %)	25,2	49,4	87,8
Référence	24,8	49,4	88,9
CV (%)	2,0	1,6	1,3
Spécifications CV (%)	≤ 20	≤ 10	
Supac $f_2$	95,9		
Spécifications Supac $f_2$	$50 \leq f_2 \leq 100$		

Lot FR2 15M77 - Y04907V			
Temps	A 60 min	A 180 min	A 300 min
Moyenne sur 12 cps (Dissolution %)	26,5	51,4	89,9
Référence	24,8	50,5	92,0
CV (%)	3,5	2,9	2,2
Spécifications CV (%)	≤ 20	≤ 10	
Supac $f_2$	85,8		
Spécifications Supac $f_2$	$50 \leq f_2 \leq 100$		

Tableau 58 : Résultats des profils de dissolution et Supac  $f_2$  pour chaque lot

Le facteur de similarité  $f_2$  est conforme aux spécifications pour les trois lots de validations testés.

## 3.4 Résumé des résultats et conclusion de la validation

Le tableau 59 résume les différents contrôles réalisés tout au long de la production, permettant de conclure ou non sur la conformité de la validation réalisée.

TESTS		RESULTATS
Matières premières	Analyses des matières premières (IPC)	CONFORME
Granulation	TH après séchage (IPC)	CONFORME
Compression	Aspect visuel du grain	SATISFAISANT
	Masses individuelles (contrôles supplémentaires + IPC)	CONFORME (STABLE & ACCEPTABLE)
	Masse moyenne (contrôle supplémentaire + IPC) et uniformité de masse (IPC)	CONFORME (STABLE & ACCEPTABLE)
	Epaisseurs (IPC)	CONFORME (STABLE & CAPABLE)
	Résistance à la rupture (IPC)	CONFORME (STABLE MAIS NON CAPABLE)
	Aspect visuel (IPC)	CONFORME
	Friabilités (contrôles supplémentaires)	CONFORME
	Aspect visuel en cours de production (IPC)	CONFORME
	Aspect visuel à la fin de chaque lot (IPC)	CONFORME
	Uniformité de teneur (contrôle supplémentaire)	CONFORME
	Tests de dissolutions	CONFORME
Produit fini	Contrôles analytiques	CONFORME
	Facteur de similarité Supac $f_2$	CONFORME

Tableau 59 : Tableau récapitulatif de la conformité de chaque contrôle effectué au cours de la validation

Ces résultats permettent de statuer que le procédé de compression du GXR 1000 utilisant le nouveau format de poinçons est validé sur le site de Semoy car il permet d'obtenir un produit répondant à l'ensemble de ses spécifications.

Par ailleurs, le changement d'outillage a bien permis, comme attendu, de recentrer les résultats d'épaisseur sur 8,0 mm comme le précise le dossier d'AMM et d'améliorer la machinabilité en conditionnement, sans dégrader les autres caractéristiques du comprimé.

Le nouvel outillage peut donc être utilisé en production. Les paramètres de production validés pour la référence GXR 1000 sont donc les suivants :

- Vitesse presse : 40 000 – 55 000 cps/h
- Vitesse FOM : 150 – 200 trs/min
- Force de compression : 34 – 45 kN
- Force de pré-compression : 3 – 13 kN

Cependant, la capacité du procédé n'a pas été démontrée en ce qui concerne la résistance à la rupture des comprimés. Un suivi renforcé de ce paramètre sur les 30 premiers lots produits devra donc être réalisé, afin de confirmer que le procédé est capable de produire de façon reproductible des lots entrant dans les spécifications de résistance à la rupture, et qu'aucun risque de dérive ne s'installe.

## CONCLUSIONS

Le GXR 1000 est produit depuis plusieurs années sur le site de Semoy, mais les volumes produits ont augmenté très fortement au cours des années 2017 et 2018. Avec l'augmentation du nombre de lots produits, le nombre de déviations ouvertes lors des opérations de conditionnement pour des problèmes liés à l'alimentation des machines de conditionnement ont augmenté. L'investigation menée suite à ces déviations récurrentes a montré que l'outillage de conditionnement n'était pas conçu pour des comprimés aussi épais.

Par ailleurs, il s'est avéré que la spécification interne d'épaisseur n'était pas centrée sur la valeur mentionnée dans le dossier d'AMM. Ainsi, après étude de plusieurs options, le choix s'est orienté sur un changement de rayon de courbure des poinçons permettant la production des comprimés, seule alternative permettant à la fois de résoudre les problèmes en conditionnement sans avoir à enregistrer une variation au dossier d'AMM.

Pour ce faire, une étude du format du comprimé a été confiée au fabricant d'outillage de compression : à partir des données du comprimé actuel, il a pu dessiner les comprimés qui permettraient de passer d'une épaisseur moyenne autour de 8,3-8,4 mm à une épaisseur proche de 8,0 mm, sans aucune autre modification des paramètres de forme, de taille et de gravure du comprimé. Un premier lot d'essai a été produit avec ce nouvel outillage.

Ce lot a permis de :

- Confirmer que le format de poinçons proposé permettait de ramener l'épaisseur à une valeur proche de la cible.
- Confirmer que ce format permettait d'améliorer la machinabilité lors du conditionnement en blisters.
- Confirmer que la différence entre l'ancien et le nouveau format était suffisamment faible pour ne pas être détectée par les usagers finaux du médicament, et ne serait donc pas source de réclamations.
- Démontrer que les autres critères de qualité du produit n'étaient pas affectés par le changement.

A l'issue de ce lot d'essai, il a donc fallu valider le procédé de fabrication utilisant ce nouveau format d'outillage, c'est-à-dire démontrer que le nouveau procédé était capable de produire de façon reproductible un produit répondant à l'ensemble de ses critères de qualité.

La validation d'un procédé est la garantie que malgré un changement opéré, la qualité du produit reste la même d'un lot à l'autre. L'objectif de cette validation était de recentrer les valeurs individuelles d'épaisseurs entre 7,8 et 8,2 mm (au lieu de 8,0 à 8,4 mm).

Quatre lots ont ainsi été produits et contrôlés *via* différents tests, dont tous se sont avérés conformes aux spécifications.

Les analyses statistiques des valeurs individuelles de masse et des masses moyennes ont permis de démontrer que le procédé était conforme, stable et acceptable pour ce paramètre. En ce qui concerne les épaisseurs, paramètre central de la validation, le procédé a été validé et caractérisé de robuste et capable. Cependant, il n'a pas prouvé sa capacité pour la résistance à la rupture, ce paramètre restant à surveiller lors du suivi ultérieur sur 30 lots, pour démontrer qu'il reste stable et non déviant avec le temps.

Le procédé utilisant les nouveaux poinçons est donc validé et peut être mis en place pour la production commerciale, mais il restera sous surveillance jusqu'à ce que la capacité du paramètre de dureté ait été démontré.

Les objectifs de l'étude ont donc été remplis : le changement permet de répondre aux attentes (épaisseurs centrées, résolution des problèmes en conditionnement, acceptabilité par le patient) et le procédé intégrant ce changement a été validé.

Une fois le rapport final de validation vérifié et approuvé, la mise à jour des instructions est nécessaire, pour que celles-ci soient appliquées en atelier et donc pour produire en routine.

Enfin, quand tous les actions items du CC sont complétés et approuvés, le CC peut être clôturé, officialisant la mise en place du nouveau procédé de fabrication.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Ghislain GARRAIT

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Académie nationale de Pharmacie - Définition du comprimé. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprim%C3%A9>
2. Administration des médicaments - Médicaments. Manuels MSD pour le grand public. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments>
3. Richard D, Senon J-L. Le médicament: Un exposé pour comprendre, un essai pour réfléchir. FeniXX; 1996. 116 p.
4. Les différentes formes de médicaments - EurekaSanté par VIDAL. EurekaSanté. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
5. LeHir A, Chaumeil J-C, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S. Pharmacie Galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10ème édition. ELSEVIER; 2016. 433 p.
6. Yekpe K. Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité - une application du concept de quality by design. Disponible sur: [https://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/5397/Yekpe\\_Ketsia\\_PhD\\_2014.pdf;sequence=1](https://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/5397/Yekpe_Ketsia_PhD_2014.pdf;sequence=1)
7. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2000;3(2):58-63 p.
8. Tita-Goldstein A. Mise en forme des poudres par compression: influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage. 143 p.
9. Boussaoud B. Diagnostic en génie pharmaceutique. 44 p.
10. GUERIN David. La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide. Université de Nantes; 2006.
11. Wehrlé P. Pharmacie Galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. 2ème édition. Maloine; 2012. 360 p.
12. Comparaison des différentes technologies de granulation. GEA engineering for a better world. Disponible sur: <http://www.gea.com/fr/stories/comparing-granulation-techniques.jsp>
13. Bouillon-Camara A-L. Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse. 264 p.
14. Marcel Dekker. Handbook of pharmaceutical granulation technology. Parikh edition. Vol. 81. Parikh edition; 1997.
15. Fluidized bed systems - Glatt Integrated Process Solutions. Disponible sur: <https://www.glatt.com/en/products/fluidized-bed-systems/>
16. Augsburger LL, Hoag SW. Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. CRC Press; 2016. 1558 p.
17. Compacting F. FETTE compacting Tablet presses FE35. Disponible sur: <https://www.fette-compacting.com/en/products/tablet-presses/fe-series/>

18. Kadiri MS. Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage. Analyse expérimentale et modélisation numérique. :182 p.
19. Anbalagan P, Heng PWS, Liew CV. Tablet compression tooling – Impact of punch face edge modification. International Journal of Pharmaceutics. 30 mai 2017. 524(1):373-81 p.
20. Les relations entre la contrainte et la déformation. Ref : TIP264WEB - « Techniques du bâtiment : l'enveloppe du bâtiment ». 2006. Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.ezproxy.uca.fr/base-documentaire/43806210-techniques-du-batiment-construire-metallique/download/tba1340/les-relations-entre-la-contrainte-et-la-deformation.html>
21. Tita-Goldstein - Mise en forme des poudres par compression influen.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750532/document>
22. Manley L, Hilden J, Valero P, Kramer T. Tablet Compression Force as a Process Analytical Technology (PAT): 100% Inspection and Control of Tablet Weight Uniformity. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1 janv 2019. 108(1):485-93 p.
23. Akseli I, Ladyzhynsky N, Katz J, He X. Development of predictive tools to assess capping tendency of tablet formulations. Powder Technology. 1 févr 2013;236:139-48 p.
24. Problèmes de compression : Causes et remèdes. GEA engineering for a better world. Disponible sur: <http://www.gea.com/fr/stories/compression-issues.jsp>
25. Phénomène de décalottage - Institut de mécanique et d'ingénierie Bordeaux (I2M). Disponible sur: <https://www.i2m.u-bordeaux.fr/Projets/Projets-ANR/CLICOPHA>
26. Myriam VO. Les comprimés, une forme d'avenir ? Sciences pharmaceutiques. hal-01734185; 2015.
27. PTB-M - Duromètre universel portable de comprimés DirectIndustry. Disponible sur: <http://www.directindustry.fr/prod/pharma-test-apparatebau-ag/product-35060-1679137.html>
28. Group S. Friability Tester | FT2. SOTAX - Solutions for Pharmaceutical Testing. Disponible sur: [https://www.sotax.com/physical\\_testing/products/friability\\_tester/friabilator\\_weight\\_loss\\_testing/](https://www.sotax.com/physical_testing/products/friability_tester/friabilator_weight_loss_testing/)
29. PTZ AUTO EZ - Appareil de test de désagrégation de comprimés automatique by Pharma Test DirectIndustry. Disponible sur: <http://www.directindustry.fr/prod/pharma-test-apparatebau-ag/product-35060-2086997.html>
30. PTWS 1220 - Appareil de test de dissolution automatique by Pharma Test DirectIndustry. Disponible sur: <http://www.directindustry.fr/prod/pharma-test-apparatebau-ag/product-35060-1678147.html>

## ANNEXES

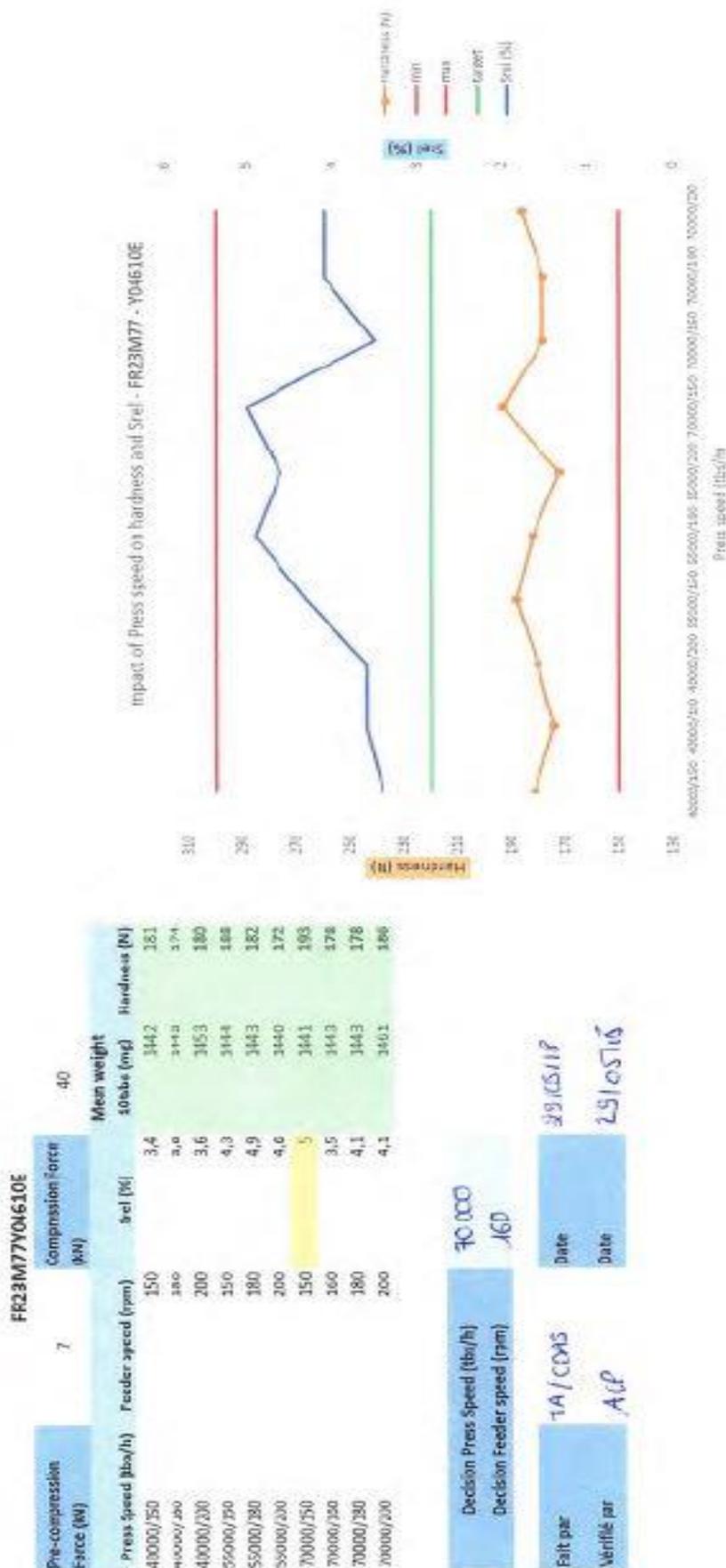
ANNEXE 1 : Résultats des profils des comprimabilité

ANNEXE 2 : Note Qualité de l'essai

ANNEXE 3 : Exemple de feuille de résultats bruts

ANNEXE 1 : Résultats des profils des comprimabilité

FR23M77 - E180Z - 2905.8



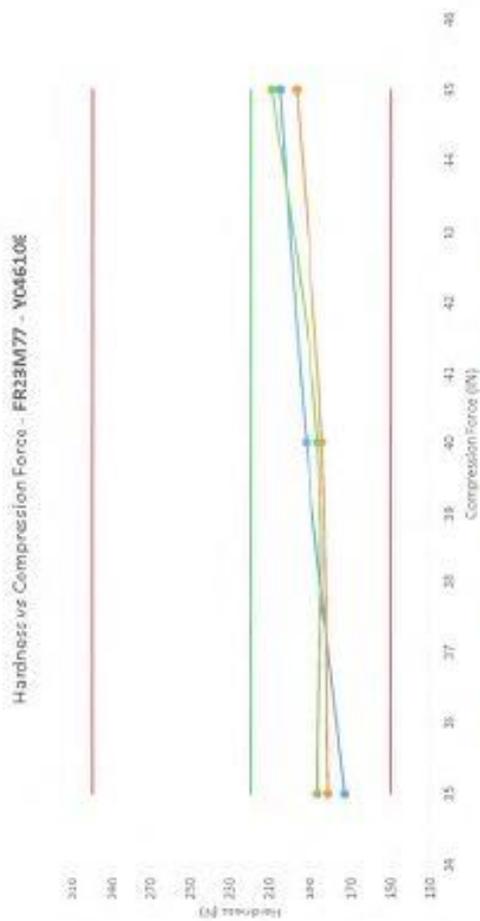
FR23M77 - E1802 - 290518

FR23M77Y04610E

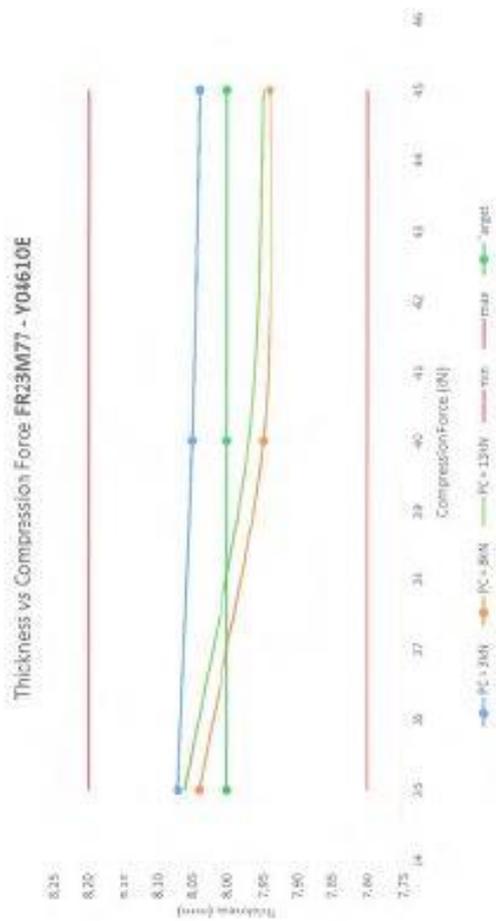
Hardness (N)	
Force (N)	PC = 3kN    PC = 8kN    PC = 13kN
35	173    181    185
40	192    184    166
45	205    197    209

Mean weight: 1000g (mg)	
Force (N)	PC = 3kN    PC = 8kN    PC = 13kN
35	2447    2450    2453
40	2426    2431    2436
45	2463    2467    2465



Thickness (mm)	
Force (N)	PC = 3kN    PC = 8kN    PC = 13kN
35	8,07    8,04    8,06
40	8,02    7,95    7,97
45	8,04    7,94    7,95



Decision Pre-compression force (kN)	1,3
Decision Compression force (kN)	4,5
Fait par	TA / CDAS
Vérifié par	ACT
Date	25/05/18
Date	25/05/18

## ANNEXE 2 : Note Qualité de l'essai

<b>MERCK</b>		
<b>NOTE QUALITE N°</b>		441
<b>BLOQUANTE</b>		OUI <input type="checkbox"/> NON <input checked="" type="checkbox"/>
<i>Le numéro de la Note Qualité est attribué par l'AQ lors de l'approbation</i>		
Nom émetteur	Reference(s) concernée(s)	Destinataire(s) (secteurs)
T. ARNOLD	GXR1000 / FR2 3M77	CONDI
Date d'émission		Atelier(s) ou zone(s) concerné(s)
20/06/18		IMA4 IMA6
		Approbation AQ (visa)
		PN
Réf + N° lot	FR2 3M77 / N° lot essai : Y04610E	
<i>La note doit être présente dans les dossiers de lot.</i>		
TW 1711541 – Glucophage XR 1000_PF_Tableting punches_Implementation of new punches and add of P932 for this product		
<b>CONTEXTE :</b>		
<p>Implémentation de nouveaux poinçons Natoi en compression dans le but de réduire les épaisseurs trop importantes du Glucophage XR 1000, causant des problèmes au conditionnement. Les nouvelles épaisseurs sont comprises entre 7,8 et 8,2 mm, contre 8,3 et 8,7 mm obtenues en routine.</p> <p>La volonté est de s'assurer que ces nouvelles épaisseurs n'engendrent aucun problème sur les lignes de conditionnement.</p> <p>Pour cela, le lot d'essai produit sera réparti de la manière suivante pour réaliser des essais de machinabilité, en conditionnant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sachet T2 de PSO sur IMA4 : celle de 166,42 kg</li> <li>• Sachet T1 de PSO sur IMA6 : celle de 183,56 kg</li> </ul> <p>Ce lot ne pourra pas être commercialisé et est donc voué à la destruction. Dans ce contexte, les boîtes de PF produites ne contiendront pas de notice.</p>		
<b>DEROULEMENT POUR LE LOT :</b>		
<p>Au regard des quantités à conditionner, un remplissage allégé du dossier de lot sera effectué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi de vide de ligne et de nettoyage</li> <li>• Pas de marquage</li> <li>• Pas de test de démarrage</li> <li>• Pas de réconciliation PSO</li> <li>• Vide de ligne obligatoire après les tests, à tracer sur le lot suivant</li> </ul>		
Page 1 sur 2		

Plusieurs conditions sont à vérifier :

- Au démarrage, vérifier l'intégralité des 3 premiers cartons. Les résultats de ces contrôles visuels seront tracés dans le tableau ci-dessous.

N°carton	Contrôle visuel		Commentaires	Date	Visa
	Conf	N-Conf			
1	X			28 06 18	opo LIA SHAG
2	X			28 06 18	opo LIA SHAG
3	X			28 06 18	opo LIA SHAG

- Test d'étanchéité pour vérifier l'intégrité des alvéoles, à réaliser en même temps que les contrôles visuels. Les résultats seront tracés dans le tableau ci-dessous. Les tickets d'étanchéité doivent être conservés.
- Un contrôle des blisters est également à réaliser : 15 boîtes à prélever tous les 10 cartons (équivalent à 315 blisters de 10 comprimés) devront être prélevés en totalité. 0 défauts sont acceptés sur 315 blisters de 10 comprimés. Les résultats seront tracés dans le tableau ci-dessous.
- Fluidité de l'alimentation des lyres (le bon écoulement des comprimés est accepté pour moins de 2% d'éjection)

Les paramètres de qualification du conditionnement devront être respectés.

N carton	Test d'étanchéité		Contrôle visuel		Commentaires	Date	Visa
	Conf	N-conf	Conf	N-conf			
1	X		X			28/06/18	opo SHAG
10	X		X			28/06/18	opo SHAG
20	X		X			28/06/18	opo SHAG
30	X		X			28/06/18	opo SHAG
40	X		X			28/06/18	opo SHAG
50	X		X			28/06/18	opo SHAG
60	X		X			28/06/18	opo SHAG
70	X		X			28/06/18	opo SHAG
80	X		X			28/06/18	opo SHAG
90	X		X			28/06/18	opo SHAG
100	X		X			28/06/18	opo SHAG

Sur chaque caisse produite, une étiquette doit être collée mentionnant les informations suivantes « Not for commercial use »

ANNEXE 3 : Exemple de feuille de résultats bruts

3/ TESTS DE COMPRESSION		Page 1 sur 4	
Référence : .....		N° lot : .....	
Vitesse fill-ô-matic (tours/minute)			
..... (rpm)		..... (rpm)	
Contrôle	Résultats moyens	Conformité	Conformité
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Cadence presse (comprimés/heure)		..... (cps/h)	
..... (cps/h)		..... (cps/h)	
..... (rpm)		..... (rpm)	
Contrôle	Résultats moyens	Conformité	Conformité
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
S-rel		S-rel	
Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Dureté	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Epaisseur	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Masse moyenne	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>
Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>	Aspect	Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/>

3/ RESULTATS BRUTS DES TESTS DE COMPRESSION	Page 4 sur 4
<b>N° de lot</b>	
<b>Vitesse presse testée</b>	
<b>Vitesse fill-ô-matic testée</b>	
<b>Force de compression testée</b>	
<b>Force de pré-compression testée</b>	

Résultats épaisseurs et duretés	Résultats contrôle d'aspect			
<b>Ticket épaisseurs et duretés à agraffer ici</b>	Taille d'échantillon à prélever	20 comprimés		
	Sous lot	Nature	Nb	Nombre de défauts admissibles par échantillons
	Défauts Critiques			0
	Défauts Majeurs			0
	Défauts Mineurs			0
Résultat		Spécifications		
Masse : ..... mg		Normes : 1413 – 1486 (Valeurs habituelles : 1427 – 1471)		
<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme				
Contrôles effectués (Aspect, masse moyenne, dureté, épaisseur)	Fait par			
	Le			

## SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

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



# DERNIERE DE COUVERTURE

## Résumé :

Cette Thèse présente dans un premier temps un aspect théorique de la compression. En commençant par des généralités sur la forme pharmaceutique du comprimé, celle-ci s'attarde par la suite sur la phase de compression dans sa globalité ainsi que sur son outillage pour mieux en comprendre le fonctionnement et ses enjeux. Elle détaille les différents contrôles qualité réalisés sur cette forme, afin d'en assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Dans un deuxième temps, un cas concret retrouvé en phase de compression y est également développé. L'amélioration des procédés occupe une place de choix en production : elle permet de répondre à ces problématiques en opérant un changement dans le procédé existant, en vue d'en faciliter l'exécution ou d'en améliorer les résultats. Dans ce cadre-là, l'implémentation de nouveaux poinçons de compression a été décidée pour pallier des problèmes d'épaisseurs d'une référence impactant le conditionnement. La démarche de validation de procédé ayant permis la mise en place de ce changement est développée, ainsi que les contrôles et les analyses associés.

## Mot-clés :

- Comprimés
- Granulation
- Compression
- Contrôles pharmaceutiques
- Amélioration des procédés
- Validation de procédé
- Epaisseurs
- Analyses statistiques