



**HAL**  
open science

# La gestion du cycle de vie d'un dispositif transdermique appliquée à un fabricant de l'industrie pharmaceutique

Sophie Vergier

► **To cite this version:**

Sophie Vergier. La gestion du cycle de vie d'un dispositif transdermique appliquée à un fabricant de l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517043

**HAL Id: hal-04517043**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517043>**

Submitted on 22 Mar 2024

**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  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2023

---

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 06 janvier 2023, sur un sujet dédié à :

La gestion du cycle de vie d'un dispositif transdermique appliquée  
à un fabricant de l'industrie pharmaceutique

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Sophie VERGIER**

née le 21 octobre 1997

**Membres du Jury**

Président : Mme. Anne SAPIN-MINET, Professeur des Universités

Juges : Mme. Fabienne ROBIN, Pharmacien industriel

Mme. Marianne PARENT, Pharmacien, Maître de conférences

M. Imad BELATRECHE, Responsable Qualification, Validation et Métrologie

Mme. Françoise HENTZEN, Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2022-2023**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrick MENU

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN <sup>H</sup>	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	Section CNU *	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	Biochimie et Biologie moléculaire

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

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

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



# REMERCIEMENTS

*A ma Présidente de jury et Co-directrice de thèse,*

**Mme. Anne Sapin-Minet**, professeur des universités, de me faire l'honneur de présider mon jury et de co-diriger cette thèse d'exercice. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la galénique à travers vos enseignements pendant toutes ces années d'études.

*A ma Co-directrice de thèse,*

**Mme. Fabienne Robin**, pharmacien responsable de l'industrie pharmaceutique AdhexPharma. Merci de m'avoir apporté votre expertise sur ce sujet de thèse, poussé à la rédiger et d'avoir accepté la codirection de celle-ci.

*A mes Juges,*

**Mme. Marianne Parent**, pharmacien et maître de conférences à la faculté de pharmacie, d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de m'avoir donné l'envie d'expérimenter le secteur de la galénique industriel à travers les unités d'enseignements libres de FOM et FON.

**M. Imad Belatreche**, responsable qualification, validation et métrologie de l'industrie pharmaceutique SPPH, de m'avoir accordé sa confiance pour faire partie de ce jury. Merci Imad de me guider depuis ma 5<sup>ème</sup> année de pharmacie et pour ton expertise sur ce sujet.

**Mme. Françoise Hentzen**, pharmacien d'officine titulaire de la pharmacie de l'Aigle. Merci marraine d'être à mes côtés depuis mes premiers jours, de m'avoir soutenu tout au long de ces études et d'avoir accepté d'être membre de ce jury, cela signifie beaucoup pour moi.

*A l'équipe CMC d'AdhexPharma*

**A Nicolas**, qui m'a aidé dans ce projet et a passé des heures à relire et corriger le travail fait.

**A Mathieu**, mon acolyte de bureau, ma source de bonne humeur qui m'a supporté pendant toute mon année d'alternance chez APH.

*Mes remerciements vont également,*

**A Claudine**, responsable AQO de SPPH, qui, par son enseignement et sa transmission de connaissances, m'a donné l'envie de travailler dans l'industrie pharmaceutique.

**A Victor**, mon binôme de cœur, mon partenaire de vie, mon pilier. Merci d'être à mes côtés depuis plus de cinq ans et de me supporter au quotidien. Je t'aime.

**A ma mère**, d'avoir cru en moi et soutenu dans toutes les étapes de ma vie. Merci de m'avoir permis d'être la personne épanouie et passionnée que je suis aujourd'hui.

**A mon père et Corinne**, pour votre soutien inconditionnel depuis toutes ces années. Merci de m'accompagner au quotidien et fait devenir la femme forte et déterminée que je suis.

**A mes frères**, Jacques et Paul, de prendre soin de moi depuis mon premier souffle. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et de m'avoir épaulé comme nulle autre personne pendant mes 2 ans de PACES.

**A ma grand-mère**, bonne maman, d'avoir réussi à suivre mon parcours universitaire là où bien d'autres ont failli. Merci pour nos appels dominicaux qui me donnent le sourire.

**A bon papa**, qui me surveille et m'inspire au quotidien depuis là-haut.

**A mon parrain et Béatrice**, qui me suivent depuis toutes ces années et qui seront présents quoi qu'il arrive. Merci à vous pour votre gentillesse et simplicité qui me font du bien.

**A ma belle-famille**, à qui je dois énormément. Merci d'être les personnes incroyables que vous êtes, pour votre accompagnement depuis toutes ces années, votre bienveillance et altruisme, votre bonne humeur et tous ces beaux moments passés ensemble.

**A mes belles sœurs**, Mathilde et Marie, pour votre soutien permanent et nos fous rires.

**A Capucine, Cyriel, Caroline, Louis et Delphine**, mes amis de toujours. Merci d'être restés tels que vous êtes depuis notre première rencontre, je sais que vous serez toujours là pour moi.

**A Anne-Sophie**, qui a cru que s'asseoir à côté de moi en cours d'anglais de 3<sup>ème</sup> année de pharma était une bonne idée et qui se retrouve coincée avec moi pour le restant de ses jours.

**A Tiffany, Juline, Clément et Sébastien**, mes acolytes de fac. Merci d'être ma dose de sérotonine quotidienne et de me faire mourir de rire depuis la P2.

# TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
1. La gestion du cycle de vie du produit : définition, réglementation et limites .....	3
1.1 Le cycle de vie d'un produit.....	4
1.1.1 Définition.....	4
1.1.2 Développement d'un médicament .....	5
1.2 La gestion du cycle de vie d'un produit .....	6
1.2.1 Définition.....	7
1.2.2 Historique .....	9
1.3 Applications du PLM .....	10
1.4 Pourquoi faire du PLM.....	11
1.5 Référentiels encadrant le PLM .....	12
1.6 Gestion des changements post approbation : notions de <i>change control</i> , <i>quality by design</i> et variation d'AMM .....	14
1.6.1 « Change Control ».....	14
1.6.2 Quality by Design.....	15
1.6.3 Variation d'AMM.....	17
1.7 Gestion des modifications .....	18
1.7.1 Natures des changements.....	18
1.7.2 Sources potentielles de modifications dans une industrie pharmaceutique ...	19
1.7.3 Ressources mobilisées.....	20
1.8 Processus de gestion d'un projet de PLM .....	22
1.8.1 Identification du besoin .....	23
1.8.2 Ouverture, suivi et clôture d'un Change Control .....	23
1.8.3 Qualification des équipements et validation des méthodes et procédés .....	25
1.8.4 Relation avec l'autorité compétente .....	26
1.8.5 Implémentation du changement .....	26
1.9 Limites au PLM.....	26
2. Le dispositif transdermique : définition, production industrielle et contrôles.....	29
2.1 Définition .....	30

2.2	Les différents dispositifs transdermiques existants sur le marché pharmaceutique	31
2.2.1	Les systèmes matriciels	31
2.2.2	Les systèmes réservoirs	34
2.3	Avantages des dispositifs transdermiques	34
2.4	Limites des dispositifs transdermiques	35
2.5	Indications des dispositifs transdermiques	36
2.6	Référentiels encadrant le dispositif transdermique	36
2.7	Le marché du dispositif transdermique dans le monde	37
2.8	Procédé de fabrication des dispositifs transdermiques à l'échelle industrielle	38
2.8.1	Pour les patches transdermiques de type matriciel	38
2.8.2	Pour les patches transdermiques de type réservoir	41
2.9	Contrôles réalisés sur le dispositif transdermique	42
2.9.1	Contrôles en cours de production	43
2.9.2	Contrôles sur le produit fini	43
3.	La gestion du cycle de vie du produit applique à un dispositif transdermique de type matriciel	52
3.1	Présentation du dispositif transdermique	53
3.2	Description du PLM sur ce dispositif	54
3.2.1	Description et objectifs de l'étude	54
3.2.2	Avantages et limites au changement	55
3.2.3	Historique d'un produit A depuis sa commercialisation et adaptation à un produit B en étude	56
3.3	Essais de formulation réalisés	63
3.3.1	Chronologie des lots fabriqués	63
3.3.2	Matériels et méthodes	66
3.3.3	Résultats	72
3.3.4	Discussion	84
3.3.5	Conclusion sur l'étude	86
	Conclusion	88
	Références bibliographiques	90
	Annexes	97

# LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CDMO : Contract Development Manufacturing Organisation

CMC : Chemistry Manufacturing, Control

CQA : Critical Quality Attribute

CTD : Common Technical Document

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totaux

DT : Dispositif Transdermique

EMA : European Medicines Agency

FDA : Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

FINAT : Fédération Internationale des fabricants et transformateurs d'Adhésifs et Thermocollants sur papiers et autres supports

GC : Chromatographie en phase Gazeuse

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

HR : Humidité Relative

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

IPC : In-Process-Control

ISO : International Standardization Organization

PLM : Product Lifecycle Management

QbD : Quality by Design

QTPP : Quality Target Product Profile

R&D : Recherche et Développement

# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de vie d'un médicament [5].....	4
Figure 2 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament [7].....	5
Figure 3 : Représentation schématique du cycle de vie d'un produit et de sa gestion par le PLM [12]. .....	8
Figure 4 : ICH Q8 à ICH Q12 – Valoriser les approches Science & Risk-based [11] .....	13
Figure 5 : Eléments du QbD reliés au PLM.....	17
Figure 6 : Répartition des raisons d'un changement au sein d'une industrie pharmaceutique	19
Figure 7 : Ressources mobilisées au sein d'une industrie pour initier et mettre en place un changement.....	21
Figure 8 : Processus de gestion d'un projet de PLM.....	22
Figure 9 : Représentation des différents types de dispositifs transdermiques (adapté de Transdermal and Topical Drug Delivery de Adrian C. Williams).....	31
Figure 10 : Dispositif transdermique de type matrice simple [46] .....	32
Figure 11 : Dispositif transdermique à adhésif actif monobloc [46].....	33
Figure 12 : Dispositif transdermique à adhésif actif multicouches [46].....	33
Figure 13 : Dispositif transdermique de type réservoir [46].....	34
Figure 14 : Procédé de fabrication d'un dispositif transdermique de type matriciel à adhésif actif à l'échelle industrielle .....	39
Figure 15 : Processus de fabrication des patches de type réservoir : (A) Remplissage et de scellage du réservoir ; (B) Revêtement et séchage [16] .....	41
Figure 16 : Test de dissolution de dispositifs transdermiques : (a) Schéma d'un agitateur cylindrique en acier inoxydable ; (b) Test de dissolution de dispositifs transdermiques sur un appareil de dissolution à palette (modèle ATS Xtend™ Offline de chez Sotax) monté d'agitateurs cylindriques en acier inoxydable.....	45
Figure 17 : Schéma d'un test d'adhésion instantanée sur un dispositif transdermique de type matriciel.....	48
Figure 18 : Test d'adhésion en cisaillement sur des dispositifs transdermiques de type matriciel .....	48
Figure 19 : (a) Photo d'une analyse de pelage à 180° sur un DT matriciel à adhésif actif. (b) Schéma de ce montage.....	49
Figure 20 : (a) Analyse de pelage à 90° sur un DT matriciel à adhésif actif. (b) Schéma de ce montage.....	50
Figure 21 : (a) Test d'anti-adhérence sur un DT matriciel à adhésif actif. (b) Schéma de ce montage.....	51

Figure 22 : Frise chronologique des changements réalisés au cours de la vie du produit A sur (a) le procédé produit (b) les équipements et (c) les méthodes analytiques. ....	57
Figure 23 : Frise chronologique des changements réalisés au cours du projet de PLM du produit B sur les procédés produit (bleu), les méthodes analytiques (vert) et les équipements (orange). ....	60
Figure 24 : Projet de PLM sur un DT matriciel à adhésif actif monobloc : chronologie des lots de formulation fabriqués. ....	64
Figure 25 : Méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT mise en place au laboratoire de formulation galénique au cours de l'année. ....	68
Figure 26 : Comparaison des profils de dissolution des dispositifs transdermiques contenant respectivement les Adhésifs A, B et C. ....	83

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de la gestion du cycle de vie d'un produit dans le temps, vue par différents acteurs de la qualité pharmaceutique .....	8
Tableau 2 : Sources potentielles de modifications au sein d'une industrie pharmaceutique [37]. ....	20
Tableau 3 : Essais physiques à réaliser sur le dispositif transdermique selon les normes américaines et françaises .....	47
Tableau 4 : Comparaison des protecteurs utilisés à la fabrication des lots de formulation. ....	67
Tableau 5 : Comparaison des adhésifs utilisés à la fabrication des lots de formulation. ....	67

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : (a) Nombre de molécules actives administrées par voie transdermique et approuvées par la FDA entre 1979 et 2015 [50]. (b) Evolution du nombre de patches transdermiques et topiques commerciaux approuvés par la FDA entre 1981 et 2014 [36]. ....	97
Annexe 2 : Schémas de quelques méthodes d'enduction utilisées pour la fabrication de dispositifs transdermiques [38] .....	98
Annexe 3 : Représentation schématique du phénomène de cold flow [73] .....	98
Annexe 4 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives [66] .....	98
Annexe 5 : Matières utilisées pour la fabrication des dispositifs transdermiques formulés au cours de l'année. ....	99
Annexe 6 : Plans de stabilités des différents lots réalisés. (a) Lots 3 et 4 ; (b) Lot 5 ; (c) Lots 6, 7 et 8 ; (d) Lots 10 et 11. ....	100
Annexe 7 : Evolution des résultats d'apparence des lots fabriqués et mis en stabilité. ....	104
Annexe 8 : Evolution des résultats d'écoulement à froid (« cold flow ») des lots fabriqués et mis en stabilité. ....	106

Annexe 9 : Evolution des résultats de dosages en principe actif des lots fabriqués et mis en stabilité.....	107
Annexe 10 : Evolution des résultats de dosages des produits de dégradation des lots fabriqués et mis en stabilité.....	108
Annexe 11 : Evolution des résultats de dissolution des lots fabriqués et mis en stabilité.....	110
Annexe 12 : Evolution des résultats du dosage des solvants résiduels des lots fabriqués et mis en stabilité.....	111
Annexe 13 : Evolution des résultats de tack à la sonde des lots fabriqués et mis en stabilité.....	112
Annexe 14 : Evolution des résultats d'anti-adhérence des lots fabriqués et mis en stabilité.	113



# INTRODUCTION

La gestion du cycle de vie d'un produit, aussi appelé « Product Lifecycle Management » (PLM), se traduit par une succession d'activités de Recherche et Développement (R&D) post-lancement encadrant tout le cycle de vie d'un produit, depuis sa conception et jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation. Il s'agit d'un processus profitant aux patients, aux autorités réglementaires, mais aussi à l'industriel. Il est employé de manière à favoriser l'innovation et l'amélioration continue d'un procédé, d'un produit et d'une entreprise. La philosophie d'une telle structure de gestion consiste à rationaliser chaque étape du cycle de vie d'un produit afin d'en maximiser la valeur et la durabilité. Cela inclut l'organisation, la gouvernance et les outils qui permettent une analyse régulière des données.

Ce système de gestion est encadré par des référentiels métiers spécifiques et est synonyme de changement. Cependant, pour réaliser des modifications sur un produit pharmaceutique, l'industriel doit prendre en considérations plusieurs facteurs. L'un d'entre eux est la qualité par la conception, aussi nommé « *Quality by Design* », qui délimite un espace de conception, le « *design space* ». Dans tous les cas, toute modification, de quelque nature qu'elle soit, doit être suivie très étroitement dans un système de gestion des changements, ou « *Change Control* ».

Nous abordons dans ce manuscrit de thèse la gestion du cycle de vie appliqué au dispositif transdermique (DT). Cette forme galénique est définie par les référentiels comme étant une préparation souple destinée à être appliquée sur une peau non lésée dans le but de délivrer une ou plusieurs substances actives dans ou à travers la peau de façon contrôlée en vue d'une action systémique pendant une période déterminée. Aussi appelé « timbre transdermique » ou « patch transdermique », ce système d'administration passif peut être divisé en plusieurs types dont deux principalement exposés dans cette thèse d'exercice : les matrices et les réservoirs.

L'étude présentée dans le cadre de cette thèse est axée sur la gestion du cycle de vie d'un DT de type matriciel à adhésif actif monobloc à l'échelle laboratoire. Deux objectifs étroitement liés sont visés dans ce cas pratique. Le premier consiste à mettre en place une méthodologie de fabrication et de conditionnement de patches transdermiques à l'échelle du laboratoire de formulation galénique de l'entreprise. Le deuxième vise à changer l'une des matières

premières constituant le DT, à savoir, l'adhésif de la formule d'un dispositif transdermique déjà disponible sur le marché pharmaceutique.

Plusieurs essais sont réalisés sur une période d'un an et consistent à tester deux adhésifs identifiés comme ayant des propriétés physico-chimiques relativement similaires à celui déjà connu dans la formule actuelle. Un changement de cette ampleur dans une formule est un élément important se situant en dehors de l'espace de conception du médicament. Cela signifie que, dans le cas où l'adhésif de la formule venait à être changé de manière effective, un certain nombre de démarches vis-à-vis de l'autorité compétente devront être réalisées.

Dans cette thèse, il est dans un premier temps abordé la gestion du cycle de vie du produit ainsi que les notions y faisant référence. Dans un second temps, il est mis en avant le dispositif transdermique, sa production à l'échelle industrielle ainsi que les contrôles qui lui sont associés. Dans un troisième et dernier temps, il est présenté l'étude que j'ai menée au cours d'une année de travail au sein du laboratoire de formulation galénique d'une industrie pharmaceutique. Celle-ci expose la mise en place d'une méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT dans le laboratoire de cette entreprise et la gestion d'un projet de PLM sur un DT de type matriciel à adhésif actif monobloc.

**1. LA GESTION DU CYCLE DE VIE DU PRODUIT :**  
**DEFINITION, REGLEMENTATION ET LIMITES**

## 1.1 LE CYCLE DE VIE D'UN PRODUIT

Avant de définir la gestion du cycle de vie d'un produit, attardons-nous sur la notion de cycle de vie d'un produit, notamment celui d'un produit pharmaceutique.

### 1.1.1 Définition

Le cycle de vie d'un produit correspond à toutes les phases qu'un produit traverse, depuis sa conception jusqu'à son déclin et retrait du marché. Cette notion renvoie au fait que le produit a une durée de vie limitée et que la mise en place d'un processus de gestion de celui-ci s'impose pour augmenter sa longévité [1]–[3].

Appliqué au médicament, le cycle de vie est défini par le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « *toutes les phases de la vie d'un médicament jusqu'à l'arrêt de sa production, comprenant son développement initial et sa commercialisation* » [4].

Le cycle de vie d'un médicament peut être représenté sous la forme d'un graphe comparant ses ventes en fonction du temps (Figure 1).

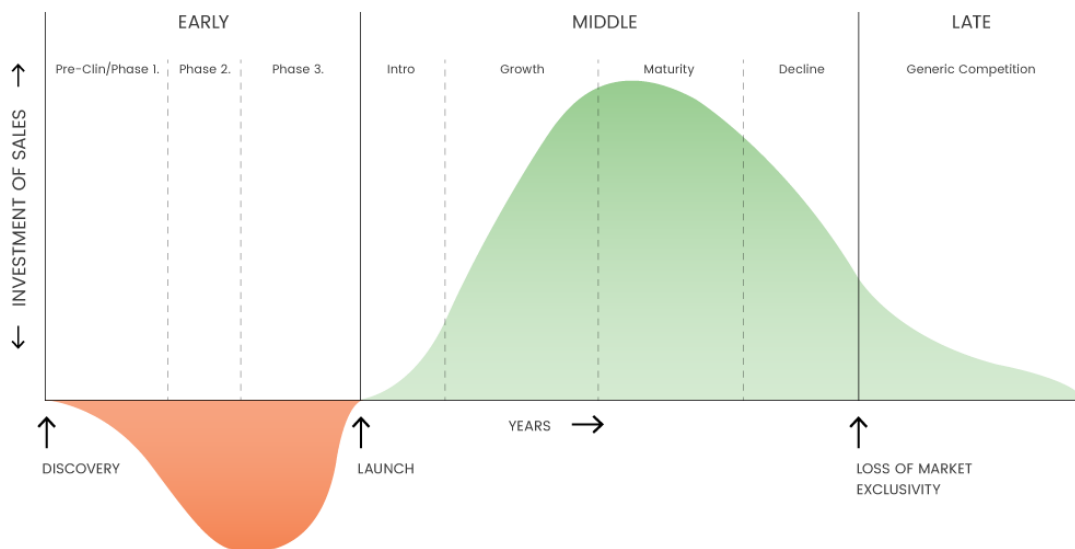


Figure 1 : Cycle de vie d'un médicament [5].

Plusieurs étapes classées en trois périodes dans la vie d'un médicament sont distinguées : le « début », le « milieu » et la « fin » de sa vie. Ces périodes sont décrites ci-dessous :

- **Le début de vie** : Il comprend trois phases situées avant le lancement du produit, à savoir, la découverte, le développement et les études précliniques et cliniques.

- **Le milieu de vie** : Il englobe la vie du médicament depuis son lancement, jusqu'à son déclin. Il comprend une forte courbe de croissance à la suite de son lancement, suivi d'un léger plateau, traduisant sa maturité, et enfin, d'une phase de décroissance, représentant son déclin.
- **La fin de vie** : Cette dernière période peut correspondre par exemple à la perte de l'exclusivité du médicament sur le marché, c'est-à-dire, la tombée de son brevet dans le domaine public. À la suite de cet événement, le produit peut être concurrencé, c'est l'apparition des produits génériques accélérant sa chute. Il se peut également que le produit soit déremboursé ou que, pour des raisons de santé publique, sa commercialisation soit arrêtée.

### 1.1.2 Développement d'un médicament

L'obtention d'un médicament sur le marché est un processus long et complexe. Son développement initial comprend une étape de recherche préliminaire réalisée à partir de l'étude d'environ 10 000 molécules potentielles (Figure 2). Parmi ces 10 000 molécules, une centaine est sélectionnée pour y pratiquer des essais précliniques. Ces essais sont faits chez l'animal et permettent d'évaluer les candidats médicaments sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie [6], [7].

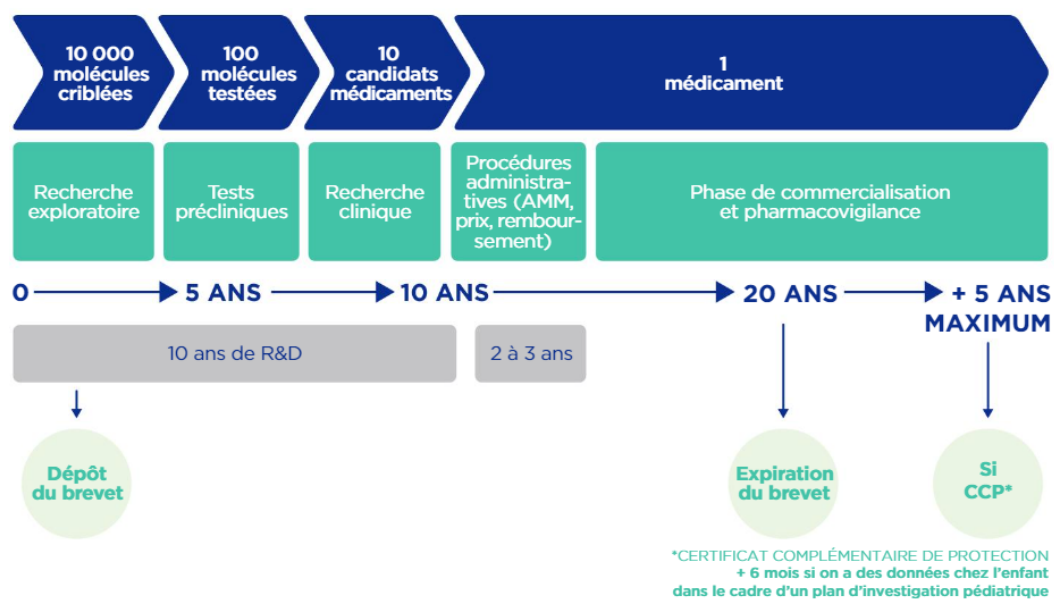


Figure 2 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament [7]

Une fois ces tests passés, 10 molécules candidates sont retenues pour accéder aux essais cliniques. Ces derniers, pratiqués sur l'être humain, sont découpés en quatre phases [8] :

- **Phase I** : Elle est effectuée sur un petit groupe de volontaires, sains ou malades. Elle permet, entre autres, d'évaluer la toxicité de la molécule vis-à-vis d'un organisme.
- **Phase II** : Elle se déroule chez 100 à 300 individus volontaires malades et sert à déterminer la tolérance et l'efficacité de la molécule.
- **Phase III** : Elle est réalisée sur des centaines, voire des milliers de volontaires malades. Elle consiste à mesurer l'intérêt thérapeutique du médicament
- **Phase IV** : Cette phase est enclenchée à la suite des résultats obtenus sur les phases précédentes et à la délivrance, par les autorités sanitaires, d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament. Il s'agit du suivi sur le long terme de l'utilisation de ce médicament, dans des conditions réelles d'utilisation. La phases IV permet, entre autres, de détecter des effets indésirables rares, des complications tardives, des biais de prescription, un mauvais usage, etc...

Le médicament est protégé pendant 20 ans à partir du dépôt de son brevet. Passée cette date, soit le brevet tombe dans le domaine public et le médicament princeps peut être « générique », soit il peut obtenir un délai supplémentaire de 5 ans non renouvelable par le biais d'un certificat complémentaire de protection.

Au cours de sa vie, le médicament peut subir de nombreuses modifications (changement de sa formule, d'articles de conditionnement, de fournisseur de matières premières, etc...). Ces modifications peuvent être faites sur demande des autorités réglementaires, des patients ou par l'industriel lui-même dans le but de maximiser la durée de vie effective du produit. Pour ce faire, un processus de gestion du cycle de vie du produit pharmaceutique peut être mis en place [9].

## 1.2 LA GESTION DU CYCLE DE VIE D'UN PRODUIT

La gestion du cycle de vie est une méthode de gestion qui intègre une approche holistique visant à aider les entreprises à évaluer leurs pratiques de durabilité en termes de produits et de services. Il en existe de nombreux types dont celles : des produits (PLM, Product Lifecycle Management), des applications (ALM, Application Lifecycle Management) et des contrats (CLM, Contract Lifecycle Management).

L'ambition de s'améliorer est souvent le facteur qui pousse les entreprises à adopter cet outil. Cependant, le désir de trouver une solution pour progresser sur les trois aspects clés de la gestion du cycle de vie (l'économie, l'environnement et le social), implique un changement de la part de la direction. En effet, sans cela, il n'est pas aisé de disposer des ressources, des outils et des systèmes nécessaires, vouant ainsi, souvent, à l'échec du changement de stratégie.

La gestion du cycle de vie est un engagement visant à améliorer les opérations de base des entreprises. Celles qui s'engagent dans des politiques et des pratiques de durabilité deviennent plus attrayantes pour le patient, le client (dans le cas de sous-traitance) et les employés.

Dans cette thèse nous n'envisagerons que la gestion du cycle de vie d'un produit aussi appelé « Product Lifecycle Management » (PLM) en anglais, et plus particulièrement la gestion du cycle de vie d'un produit pharmaceutique.

### 1.2.1 Définition

La gestion du cycle d'un produit peut être séparée en deux parties distinctes :

- D'une part, la gestion appliquée à la partie « fabrication » comprenant la Recherche et Développement (R&D) et la production ;
- D'autre part, la gestion utilisée en marketing et se traduisant par un enchaînement de stratégies mises en place tout au long du cycle de vie et visant à optimiser la période de commercialisation, réduire les coûts, identifier et se positionner sur les opportunités commerciales [10].

Les deux parties sont étroitement liées, cependant, dans ce manuscrit de thèse, nous nous concentrons essentiellement sur la première partie citée.

Selon les services et personnes concernés par le PLM, différentes visions de ce système de gestion peuvent être identifiées au cours du temps (Tableau 1). Par exemple, quand le service marketing y voit une phase d'introduction, puis de croissance, de maturité et enfin de déclin, l'exploitant/le client constate, quant à lui, une étape de besoin du médicament sur le marché, de son utilisation par le patient puis de sa destruction.

Tableau 1 : Evolution de la gestion du cycle de vie d'un produit dans le temps, vue par différents acteurs de la qualité pharmaceutique

Période dans la vie du produit	Début	Milieu		Fin
Marketing	Introduction	Croissance	Maturité	Déclin
Fabricant	Conception Validation	Réalisation Amélioration	Support Amélioration	Arrêt
Capacité	Faible	Forte	Optimisée	Minimale
Logistique	Flexible	Coordination tendue	Bonne coordination	Minimale
Exploitant / Client	Besoin	Utilisation	Utilisation	Destruction

La gestion du cycle de vie d'un produit, appliquée à la partie fabrication, se traduit par une succession d'activités de R&D post-lancement encadrant tout le cycle de vie d'un produit, depuis sa conception et jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation (Figure 3). Ce PLM peut intervenir à toute étape de la vie dudit produit [11].

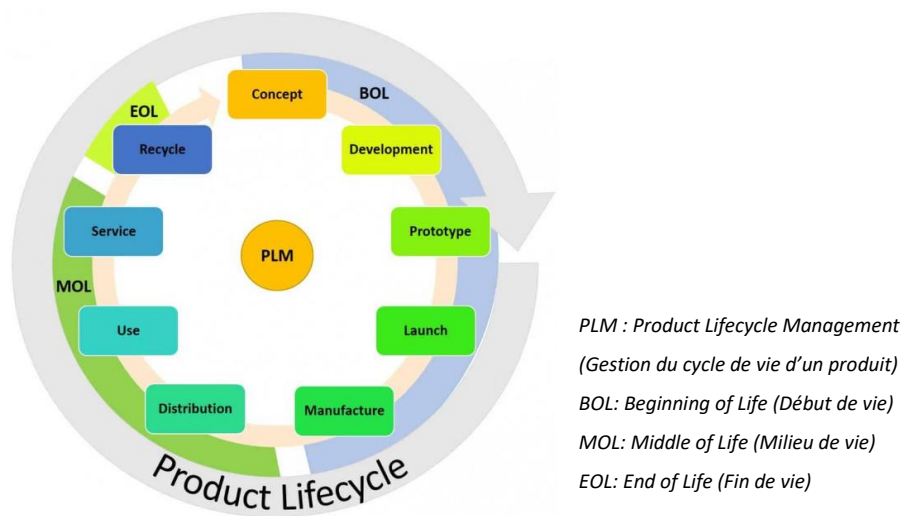


Figure 3 : Représentation schématique du cycle de vie d'un produit et de sa gestion par le PLM [12].

Au début de la vie du produit, le PLM est notamment, présent au niveau des procédés produit et de production. Par exemple, pour des raisons économiques, d'approvisionnement, de problème fournisseur, des modifications sur les matières premières peuvent être effectuées. Par ailleurs, ce système de gestion sur les équipements peut être utilisé de manière à améliorer les cadences de production, la productivité et réduire les coûts associés.

En milieu de vie, des informations importantes sont récoltées sur l'expérience vécue par l'utilisateur final vis-à-vis du produit, entre autres, grâce à l'analyse des réclamations. Selon le



ressenti du patient, le PLM peut intervenir comme vecteur de changement pour résoudre les problèmes récurrents rencontrés. Le produit peut donc retourner, par exemple, au stade développement, pour tester de nouvelles matières et apporter des solutions afin de conserver la relation avec le consommateur.

En fin de vie, le produit ne satisfait plus l'utilisateur final, et/ou, dans le monde pharmaceutique, le médicament est concurrencé par son générique, d'où son déclin. Le PLM s'inscrit ici dans une optique de gain et de réutilisation de connaissances sur les procédés de fabrication, les matières utilisées, etc... dans d'autres projets similaires. De cette manière, les connaissances et compétences générées ne sont pas perdues et servent à l'industriel à relancer la dynamique de l'entreprise.

### 1.2.2 Historique

Le précurseur de ce que nous connaissons à l'heure actuelle comme « cycle de vie d'un produit » est apparu en 1931 par Otto Kleppner, le fondateur d'une agence de publicité à New York.

En 1957, cette notion se développe par un employé de Booz Allen Hamilton, une entreprise américaine de conseil en management. Cette société aurait théorisé un cycle de vie en cinq étapes, en commençant par une phase d'introduction, suivie d'une croissance et d'une maturité, pour atteindre une saturation et un déclin.

Le PLM s'est développé en tant qu'outil de fabrication et de marketing pour les entreprises cherchant à maximiser l'avantage d'apporter d'abord de nouveaux produits sur le marché. L'une des premières applications enregistrées de ce système de gestion de cycle de vie d'un produit moderne s'est produite avec American Motors Corporation, un constructeur automobile américain, en 1985. Cette compagnie cherchait un moyen d'accélérer son processus de développement de produits pour mieux concurrencer ses rivaux. De cette manière, plusieurs stratégies ont été mises en place. D'une part, il a été créé un logiciel de conception assistée par ordinateur permettant de rendre ses ingénieurs proactifs. D'autre part, il a été mis en place un nouveau système de communication, connectant toutes les personnes impliquées dans la conception et la fabrication des produits [13]–[15].

Le PLM est désormais le terme utilisé pour représenter l'ensemble des outils utilisés dans la conception, la révision et la fabrication de produits et de lignes de produits, depuis la conception initiale, en passant par le développement, la fabrication, la distribution et la fin de vie. D'abord utilisé dans l'industrie automobile, ce concept s'est dorénavant étendu à d'autres métiers, notamment les produits emballés, l'électronique, l'industrie pharmaceutique et la mode [12], [14].

### 1.3 APPLICATIONS DU PLM

Le PLM est un processus qui profite aux patients, à l'industrie et également aux autorités réglementaires. Il favorise l'innovation, l'amélioration continue, renforce la qualité et améliore l'approvisionnement en médicaments.

Pour le patient, il s'agit d'assurer :

- Son observance vis-à-vis du produit, tout en étendant son utilité, en conservant la qualité du médicament et en améliorant son efficacité et sa sécurité ;
- La disponibilité du produit à la suite de risques de ruptures d'approvisionnement, etc...

Pour ce faire, des stratégies sont mises en place telles que : l'amélioration de la formulation, la proposition d'un nouveau système d'administration, d'un nouveau conditionnement, etc...

Pour l'industriel, le PLM vise à :

- Parfaire la qualité et la valeur du produit ;
- Prolonger la relation commerciale avec le patient et la durée de vie du produit ;
- Répondre aux changements de fournisseurs, de procédés, de méthodes analytiques, etc...

Ce processus de gestion peut aussi permettre d'inclure de nouvelles indications, d'obtenir des avantages cliniques étendus et d'une mise sur le marché plus rapide. D'autres opportunités encore offertes par les stratégies du PLM incluent des processus de fabrication améliorés visant à optimiser la taille des lots, à raccourcir les délais de traitement, à alléger les coûts et à rendre le processus plus robuste tout en faisant croître l'entreprise.

Pour les autorités réglementaires, cela consiste à faciliter :

- La gestion des changements post-approbation ;
- La transparence avec l'industrie.

Ces démarches sont effectuées dans le but de soutenir l'innovation et l'amélioration continue des produits, tout en assurant leur qualité, leur efficacité et leur sécurité. De cette manière, il sera possible, par exemple, de réduire le nombre de variations réglementaires [12], [16]–[19].

#### 1.4 POURQUOI FAIRE DU PLM

La gestion du cycle de vie du produit est un outil intéressant agissant comme un avantage concurrentiel important. En effet, elle permet de fournir une plus grande rentabilité et de conserver les parts de marché lors de l'approche de l'expiration de brevets ou des droits d'exclusivité commerciale des produits. Également, le PLM est un procédé permettant de faire face à la diminution de la productivité du secteur R&D, aux demandes de remboursement plus strictes et à la hausse croissante de la concurrence avec le marché des génériques et des produits de marque.

Avec la complexité du marché pharmaceutique actuel, le développement et la production des médicaments et produits pharmaceutiques deviennent de plus en plus exigeants et doivent être plus efficaces. C'est dans ce contexte que le PLM peut et doit intervenir en offrant la possibilité aux industriels de rendre la production pharmaceutique plus capable et à moindre risque [18], [20].

De ce fait, deux objectifs constants doivent être atteints par le laboratoire pharmaceutique. Le premier est la préservation, voire l'amélioration de l'agilité opérationnelle [21]. Cette agilité est synonyme de vecteur d'adaptation à un environnement pour l'entreprise et lui permet d'être proactive en plaçant l'innovation nécessaire pour rester concurrentielle au centre de son intérêt. Le deuxième but est de réussir à mettre le bon produit, sur le bon marché, au bon moment et avec le bon prix. Pour cela, l'industriel doit réaliser des améliorations régulières sur différents éléments : la qualité, le coût et le délai, et cela, tout au long du cycle de vie du produit. Ces trois facteurs sont des indicateurs clés utilisés pour se placer sur de nouveaux marchés ou pour, tout simplement, maintenir sa position sur des marchés existants [22].

Par ailleurs, d'autres éléments essentiels pour assurer la pérennité du chiffre d'affaires d'un laboratoire sont distingués. Il s'agit des produits dits « matures », c'est-à-dire ceux existant

sur le marché pharmaceutique depuis un certain temps. Cependant, ceux-ci ne sont souvent pas la cible des efforts du service de marketing. En effet, ces derniers ciblent la plupart du temps leur activité sur le lancement de nouveaux médicaments, molécules et lignes de traitements. Et pour cause, les premières années de commercialisation d'un médicament sont souvent décisives et permettent à l'industriel de tirer parti de l'exclusivité associée au brevet du produit. Pourtant, ces nouveautés peuvent entraver la pérennité des revenus des médicaments dits « matures ». C'est pourquoi, afin d'aider les industriels à maintenir, voire augmenter leurs revenus de ces derniers produits, plusieurs stratégies peuvent être mises en place. Une de ces stratégies vise notamment à gérer efficacement leur cycle de vie et de les ouvrir à de nouvelles populations de patients plus spécifiques [23].

#### 1.5 REFERENTIELS ENCADRANT LE PLM

La gestion du cycle de vie du produit est un sujet assez récent et qui n'est évoqué que très brièvement ces dernières années par les référentiels connus des industriels tel que le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH).

L'ICH est mondialement reconnu pour rédiger des lignes directrices (ou guidelines) permettant aux industriels de suivre des normes élevées de sûreté, de qualité et d'efficacité sur les produits pharmaceutiques à usage humain. Ce conseil réunit autorités réglementaires et industries pharmaceutiques dans le but de proposer des guidelines harmonisées entre les pays. Il a été fondé par trois binômes d'autorités et d'industriels basés en Europe, au Japon et aux Etats-Unis [24], [25].

Plusieurs lignes directrices font référence à la gestion du cycle de vie du produit, mais de manière assez succincte. Il s'agit des ICH Q8 (R2) sur le développement pharmaceutique, ICH Q9 sur le management du risque qualité, ICH Q10 sur le système de qualité pharmaceutique, ICH Q11 sur le développement et fabrication de substances actives et ICH Q12 sur les considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques.

Les ICH Q8 et ICH Q11 se concentrent sur les premières phases du cycle de vie du produit (développement, enregistrement et lancement). L'ICH Q9 décrit, quant à lui, les principes et les outils de la gestion du risque qualité pouvant être appliqués à différents niveaux. Enfin,

l'ICH Q10 évoque un modèle évolutif de système de gestion de la qualité qui peut être mis en œuvre tout au long du cycle de vie du produit [19].

Ce n'est qu'en 2020 qu'apparaît une nouvelle ligne directrice, l'ICH Q12, spécialisée sur la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques. Cette nouvelle guideline, très attendue par tous ces dernières années, fait le lien entre les phases de développement, de soumission et de commercialisation des produits pharmaceutiques et a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post approbation impactant la partie qualité CMC (Chemistry, Manufacturing & Control) du dossier réglementaire (module 3 du CTD, Common Technical Document). Elle est un outil complémentaire aux autres lignes directrices précédemment citées car, pour l'appliquer, il faut au préalable connaître le produit et son processus de fabrication (ICH Q8(R2) et Q11), savoir appliquer les principes de gestion des risques de qualité (ICH Q9) et avoir un système de qualité pharmaceutique efficace (ICH Q10) (Figure 4).

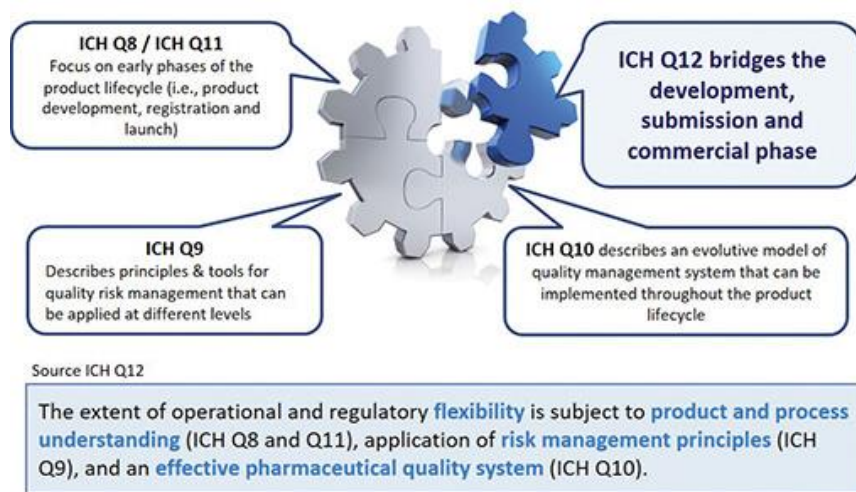


Figure 4 : ICH Q8 à ICH Q12 – Valoriser les approches Science & Risk-based [11]

Grâce à cette ligne directrice, une harmonisation entre chaque pays suivant cette norme peut être réalisée vis-à-vis des exigences des données à fournir aux autorités et aux délais d'approbation et d'implémentation des demandes de changements post approbation. Ainsi, le nombre de soumissions réglementaires, la charge de travail et les coûts liés sont réduits et les délais d'implémentation optimisés. Également, cette ligne directrice permet de faciliter l'innovation scientifique et d'aider à atténuer les pénuries de médicaments [17], [19].

## 1.6 GESTION DES CHANGEMENTS POST APPROBATION : NOTIONS DE *CHANGE CONTROL*, *QUALITY BY DESIGN* ET VARIATION D'AMM

Lorsqu'un industriel envisage de réaliser un changement sur l'une de ses spécialités pharmaceutiques, il doit prendre en compte plusieurs notions, dont celle de la qualité par la conception, ou « *Quality by Design* ». Celle-ci définit l'espace de conception d'un produit, ou « *design space* », dans lequel il est possible de travailler au cours de la vie dudit produit. Cependant, en s'écartant de cet espace et selon le type de modification réalisée, l'impact réglementaire qui suit est différent. En effet, selon la criticité du changement réalisé, l'autorité compétente, doit, ou non, être prévenue à l'aide de procédures de variations d'AMM. Dans tous les cas, l'industriel, en interne, doit tracer dans un système de maîtrise des changements toute modification effectuée.

### 1.6.1 « *Change Control* »

La notion de « *Change Control* », utilisée à l'international, est définie dans les BPF comme un « *système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système* » [4].

Aussi appelée « maîtrise du changement », « gestion des modifications », « contrôle des modifications » ou « conduite des modifications », la définition du *Change Control* est également évoquée dans la ligne directrice ICH Q10 comme « *une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les changements* » [26].

Ces changements sont à caractère permanent et amenés à persister pour une durée définie (à différencier d'une déviation qui est temporaire). Ils sont essentiels dans la vie d'un laboratoire pharmaceutique car ils permettent à l'industriel de rester optimal et compétitif tout en favorisant l'innovation et l'amélioration continue et en améliorant la qualité du produit. Toute industrie pharmaceutique se doit bénéficier d'un système efficace de gestion des changements.

Si un changement est entrepris, de quelque nature qu'il soit, il faut, dans un premier temps, être certain qu'aucune conséquence inattendue ne survienne. Dans un second temps, il est nécessaire d'étudier l'impact réglementaire associé pour faire potentiellement part de ce changement à l'autorité compétente.

En interne, le *Change Control* est généralement soumis à un circuit de maîtrise des modifications faisant intervenir différents services (assurance qualité, réglementaire, production, technique, etc...). Tout changement proposé au sein du laboratoire pharmaceutique doit être évalué au sein du système de gestion des changements de l'entreprise et considéré vis-à-vis de plusieurs facteurs, tels que l'AMM et la compréhension du procédé du produit.

Enfin, une évaluation de la modification est réalisée dès lors que celle-ci est mise en place dans l'industrie. Cette évaluation permet de s'assurer, entre autres, que les objectifs attendus de ce changement sont atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit [4], [26], [27].

### 1.6.2 *Quality by Design*

La qualité par la conception, plus communément appelé par son terme anglophone « *Quality by Design* » (QbD) est définie par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) comme « *une approche qui vise à garantir la qualité des médicaments en utilisant une méthodologie statistique, analytique et de gestion des risques dans la conception, le développement et la fabrication des médicaments* ». Elle permet d'encadrer le produit pharmaceutique de manière que ce dernier soit « *correct du premier coup* » et qu'il réponde correctement à des caractéristiques prédéfinies. Toutes les sources de variabilités pouvant influencer un processus sont identifiées, expliquées et une gestion appropriée des risques est réalisée [28].

Ce concept est principalement abordé dans la ligne directrice ICH Q8 (R2), mais également dans les lignes directrices ICH Q9 à Q12 et dans celles sur la validation des procédés proposées par la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDA) et l'EMA. Actuellement, toutes ces guidelines sur le QbD sont des références en Europe et aux États-Unis [29].

Les étapes résumant la démarche du QbD sont décrites en Figure 5.

Elles consistent dans un premier temps à fixer les caractéristiques de qualité attendues du produit (*Quality Target Product Profile, QTPP*). Cette notion est définie dans l'ICH Q8(R2) comme étant « *un résumé prospectif des caractéristiques de qualité d'un produit pharmaceutique qui doivent idéalement être atteintes pour assurer la qualité souhaitée, en tenant compte de la sécurité et de l'efficacité du produit pharmaceutique* ».

Dans un second temps sont déterminés les Attributs Qualité Critiques (CQA) grâce à l'identification des risques et afin de répondre aux critères d'efficacité et de sûreté du produit. Un CQA est caractérisé comme « *une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour garantir la qualité souhaitée du produit* » par l'ICH Q8(R2). Il peut s'agir par exemple, pour un principe actif ou un produit fini, de sa teneur, son apparence, son identification, etc...

Dans un troisième temps sont recensés et définis toutes les variables pouvant impacter ces CQA puis une analyse de risque est effectuée de manière à identifier toutes les sources de variabilités impactant la qualité du produit.

Dans un quatrième temps, grâce aux données générées par l'identification des CQA et les résultats de l'analyse de risque, il est possible de créer un espace de conception, ou « *design space* ». Cet espace est défini comme « *la combinaison et l'interaction multidimensionnelles de variables d'entrée et de paramètres de processus dont il a été démontré qu'ils fournissent une assurance de qualité* ». Il est proposé par le demandeur et est soumis à une évaluation et une approbation réglementaire.

Dans un dernier temps, et à partir de tous les éléments cités précédemment, une stratégie de contrôle est mise en place. Elle consiste à définir l'ensemble des moyens de maîtrise des produits afin d'assurer la maîtrise continue des risques (notion de management du risque qualité abordé dans l'ICH Q9) [29]–[31].



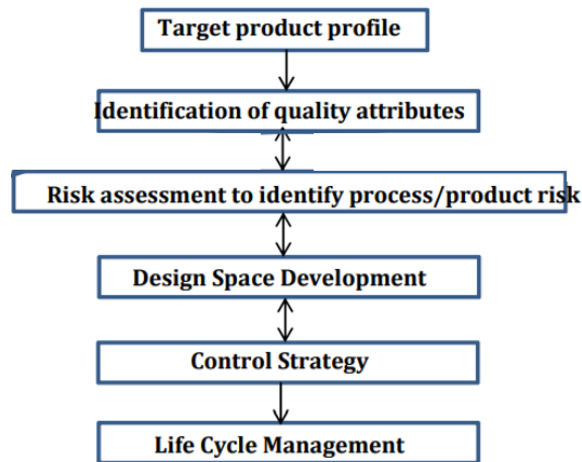


Figure 5 : Eléments du QbD reliés au PLM

Le fait de travailler dans le *design space* n'est pas considéré comme un changement selon l'ICH Q8, mais, le fait d'en sortir l'est et entraîne un processus de changement réglementaire après approbation. Il faut dans ce cas effectuer une demande de variation d'AMM vis-à-vis des autorités compétentes.

### 1.6.3 Variation d'AMM

Dans l'Union Européenne, une AMM est définie comme un accord octroyé à un laboratoire pharmaceutique à la suite de sa demande auprès d'une autorité compétente (nationale ou européenne) pour commercialiser une spécialité pharmaceutique.

L'AMM est délivrée à une spécialité à partir de l'analyse d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée. Quatre procédures de demande d'AMM existent dont une à l'échelle nationale, la procédure nationale et trois au niveau européen :

- La procédure centralisée ;
- La procédure décentralisée ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle.

Une AMM est délivrée pour une durée initiale de 5 ans mais peut être renouvelée pour une durée indéterminée, sauf cas particuliers. Au cours de sa vie, elle peut faire l'objet de modifications, devant être, ou non, soumises à autorisations pour être appliquées [32], [33]. Ces modifications engendrent des procédures de variations d'AMM.

Plusieurs types de variations d'AMM survenant pendant la phase commerciale du cycle de vie du produit pharmaceutique existent, à savoir :

- Les modifications mineures de type IA ;
- Les modifications mineures de type IB ;
- Les modifications majeures de type II ;
- Les extensions ;
- Les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

Ces variations sont abordées et définies dans le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain et vétérinaires [34]. Elles sont classées en fonction du niveau de risque et de l'impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pharmaceutique. La catégorie de communication réglementaire, les exigences en matière d'informations et/ou documents justificatifs ainsi que le délai d'évaluation associé sont proportionnels à ce risque [17], [27].

## 1.7 GESTION DES MODIFICATIONS

Au cours de sa vie, le médicament peut subir de nombreuses modifications. Celles-ci peuvent être de natures différentes et liées à de multiples phénomènes internes mais également externes à l'industrie. De plus, lors de l'initiation, de la mise en place et de la gestion de ces changements, des ressources importantes au sein d'une industrie sont mobilisées.

### 1.7.1 Natures des changements

Les changements réalisés sur un site de production pharmaceutique sont multiples. Ils peuvent être classés en trois types (liste non exhaustive) [35], [36] :

- **Les changements « qualité »**, pouvant être liés :
  - Aux procédés de fabrication ;
  - Aux méthodes analytiques et de contrôle ;
  - Aux spécifications ;
  - A la nomenclature ;
  - A la documentation ;
  - Aux matières premières et/ou aux articles de conditionnement ;

- Aux fournisseurs et aux sous-traitants.
- **Les changements informatiques.**
- **Les changements d'ordre technique**, pouvant concerner :
  - Les locaux ;
  - Les équipements ;
  - Les utilités (centrales de traitement de l'air, de l'eau, etc...)

Un changement peut être de nature spécifique mais impacter d'autres systèmes. Par exemple, la modification d'une matière première, en plus du changement de matière en lui-même, peut également avoir une incidence sur les méthodes analytiques et de contrôle, les spécifications, le fournisseur, etc...

### 1.7.2 Sources potentielles de modifications dans une industrie pharmaceutique

Les origines des modifications au sein d'une entreprise sont nombreuses. Elles peuvent être liées à des phénomènes internes, mais également, externes à celle-ci. De manière générale, ces changements sont majoritairement dus à des changements de routine, telle qu'une modification de matière première, par exemple (Figure 6).

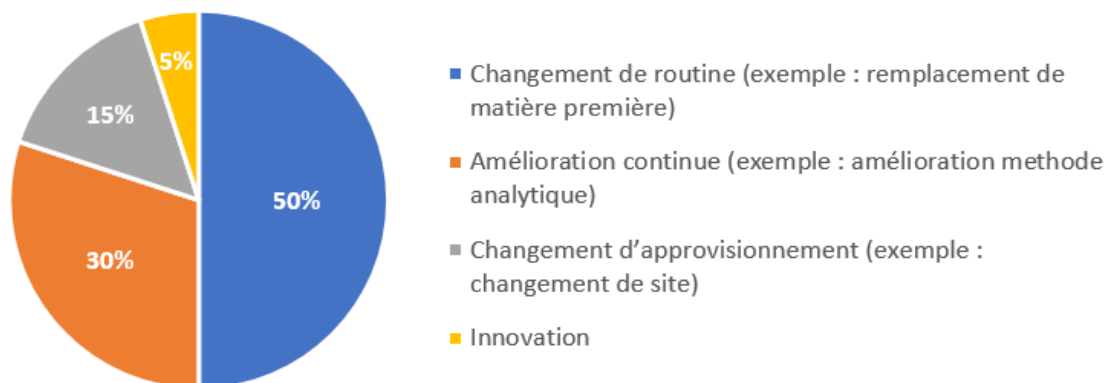


Figure 6 : Répartition des raisons d'un changement au sein d'une industrie pharmaceutique

Quelques sources de changements et exemples associés sont donnés dans le Tableau 2 présenté ci-dessous.

Tableau 2 : Sources potentielles de modifications au sein d'une industrie pharmaceutique [37].

Source potentielle de changement	Exemple
Approvisionnement matière et fournisseur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diversification des sources d'approvisionnement,</li> <li>- Changement de site de fabrication,</li> <li>- Changement de fournisseur.</li> </ul>
Amélioration de la productivité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement d'équipement,</li> <li>- Changement organisationnel (production sur une autre ligne, etc...).</li> </ul>
Contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement de spécifications du produit,</li> <li>- Optimisation de méthode,</li> <li>- Harmonisation de méthode,</li> <li>- Développement de méthodes alternatives.</li> </ul>
Fabricant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Introduction d'un nouveau produit sur site,</li> <li>- Actions correctives et préventives.</li> </ul>
Réglementaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parution de nouvelles réglementations,</li> <li>- Mise à jour de la réglementation existante.</li> </ul>
Progrès scientifique et technique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution des méthodes de contrôle,</li> <li>- Développement des outils informatiques et logiciels,</li> <li>- Evolution des conditions de fabrication.</li> </ul>

### 1.7.3 Ressources mobilisées

L'initiation, la mise en place et la gestion d'un changement au sein d'une entreprise mobilise des ressources importantes. En termes de personnel, il s'agit généralement de rassembler des personnes expertes dans leur domaine et provenant de secteurs d'activité différents afin de prendre en considération le changement dans toute sa globalité et d'identifier tous les impacts que celui-ci peut avoir (Figure 7).

Ainsi, il est retrouvé de manière systématique un membre de l'assurance qualité, gestionnaire du système de maîtrise des changements, de l'évaluation de l'impact de la modification, du respect des référentiels réglementaires en vigueur (dossier d'AMM, BPF, etc...) et du suivi de la mise en place du changement jusqu'à la clôture du projet [36]. L'assurance qualité est garante du maintien de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du produit, tout au long de sa vie.

Également, il est retrouvé le laboratoire d'analyses et de contrôle, responsable de l'analyse du produit, de l'amélioration ou du changement de méthode d'analyse en fonction de la modification à réaliser, etc...

Par ailleurs, d'autres départements peuvent être sollicités, tels que le service technique, dans le cas où la modification à effectuer touche à un ou plusieurs équipements en particulier, l'équipe hygiène, sécurité et environnement, l'équipe projet, l'équipe faisabilité industrielle, l'équipe transposition industrielle, etc...

Toutes ces personnes travaillent en collaboration de manière à réaliser le changement de la meilleure manière possible, en limitant les impacts associés, en respectant le planning de mise en place et en s'assurant du maintien de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité du médicament.

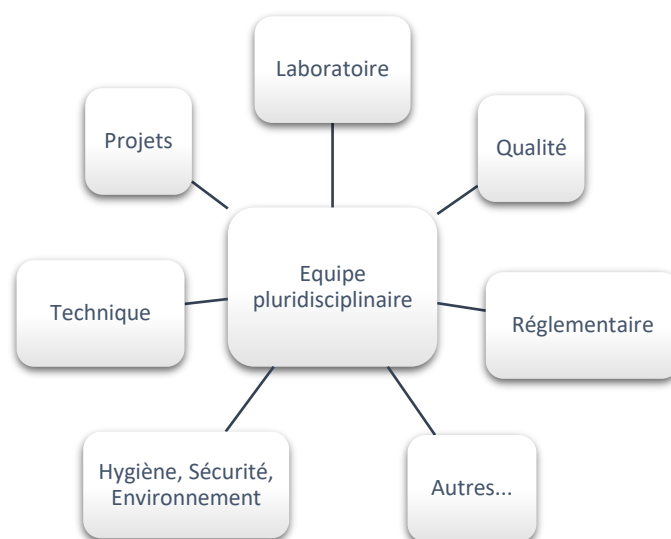


Figure 7 : Ressources mobilisées au sein d'une industrie pour initier et mettre en place un changement.

L'aspect managérial est également un facteur possédant une part non négligeable et à ne pas oublier au sein d'un projet. En effet, il est nécessaire de gérer l'équipe d'experts afin de faire fonctionner ensemble la conception et l'exécution du projet, pour atteindre un résultat attendu sous des contraintes de temps, de portée et de ressources. Il faut être capable de mettre à disposition les outils et méthodes adéquates, tout en incluant une dimension humaine et relationnelle pour arriver à mettre en place le changement de manière efficiente [38].

## 1.8 PROCESSUS DE GESTION D'UN PROJET DE PLM

Tout projet visant à réaliser un changement sur un produit pharmaceutique au cours de sa vie doit être suivi et géré par de personnes compétentes et sensibilisées à la gestion de projets et au processus de maîtrise des changements. L'instauration d'un projet au sein d'une entreprise demande une réelle organisation et une méthodologie clairement définie. Plusieurs étapes sont à suivre dans un ordre précis afin de s'assurer d'une mise en place optimale de la modification désirée (Figure 8) [36].

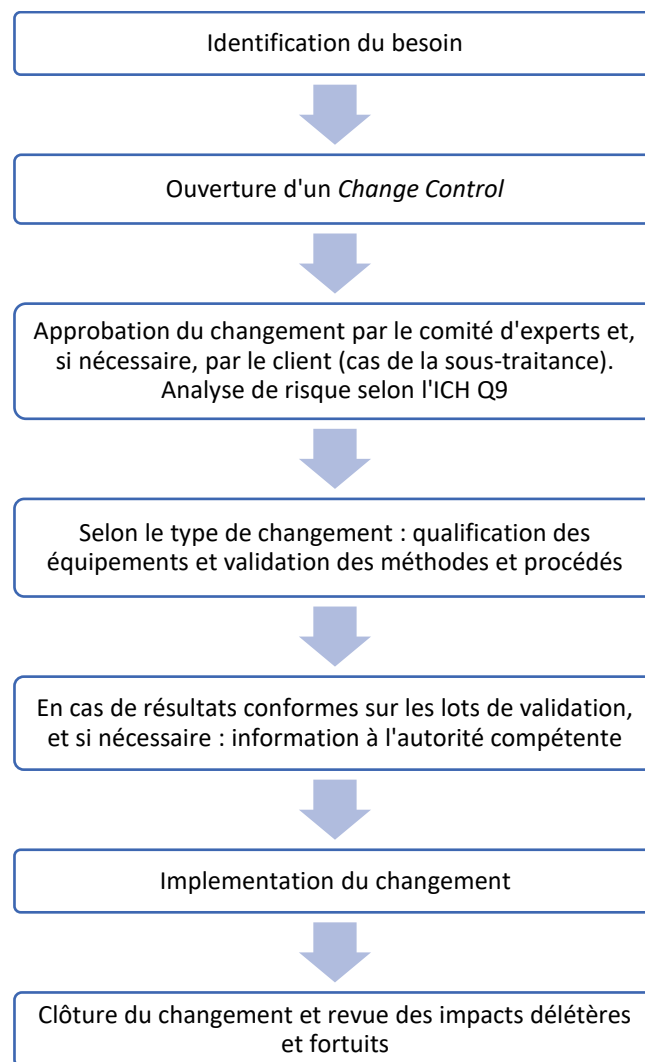


Figure 8 : Processus de gestion d'un projet de PLM

### 1.8.1 Identification du besoin

Avant d'ouvrir tout *Change Control*, il est vivement recommandé d'effectuer un travail préalable d'identification du besoin avec les différents services concernés par le changement. Ce travail permet d'identifier clairement et dans les moindres détails le besoin réel du changement. De cette manière, les secteurs liés à la modification partagent leur besoin respectif, s'harmonisent et donnent leur accord avant d'aller plus loin dans le processus.

### 1.8.2 Ouverture, suivi et clôture d'un Change Control

Une fois l'identification du besoin établie, il est possible de le formaliser *via* une demande de modification réalisée par le biais d'un formulaire spécifique. Ce document est un moyen performant permettant, au sein d'une entreprise, la mise en place « *d'un système efficace de maîtrise des changements* », requis par l'ICH Q10.

Ce document est généralement découpé en plusieurs onglets, reprenant les différentes étapes à suivre pour mettre en place le changement désiré. Les étapes décrites ci-dessous sont données à titre indicatif et ne sont pas exhaustives. Chaque entreprise est libre d'adapter le formulaire selon son besoin et utilité.

Le chef de projet, c'est-à-dire le demandeur de la modification, a la charge de compléter le document et d'en enregistrer une trace dans le système informatique de l'industrie. Cette personne peut provenir de quelconque service de l'entreprise : assurance qualité, qualification/validation, technique, projets, etc... et être pharmacien (responsable, responsable intérimaire, de production, de qualité, etc...), responsable d'unité, technicien de faisabilité industrielle, etc... Le seul prérequis pour mener un projet de cette envergure selon les référentiels en vigueur (ICH Q10) est d'être habilité à la gestion des changements et en possession de la connaissance sur le sujet et concernant la demande.

Le chef de projet renseigne dans un premier temps sur le formulaire la nature du changement envisagé et donne une brève description argumentée de ce dernier. Sur ce document, est également indiqué la date souhaitée de la mise en place de la modification et les noms des personnes « expertes » retenues pour constituer le « comité d'experts ». De la même manière que précisé précédemment pour le chef de projet, les personnes considérées comme

« expertes » doivent regrouper les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents afin de s'assurer que le changement entrepris est techniquement justifié [27].

Dans un second temps, une étude d'impact est effectuée entre le comité d'experts et le chef de projet. Tous les impacts potentiellement liés à la modification sont listés et évalués. Ils peuvent être de diverses natures : réglementaires, informatiques, documentaires, sur les formations et habilitations du personnel, sur les équipements, la métrologie, la qualification, la validation, la codification, la nomenclature, sur la nécessité de lancer des études de faisabilité, de valider des procédés, de revoir et ajuster les plans de maintenance, etc...

Dans un troisième temps, le changement doit être approuvé en fonction de l'étude des coûts, des impacts et de la réalisation d'une analyse de risque selon l'ICH Q9. Dans le cas d'un sous-traitant pharmaceutique, il est possible, selon la nature du changement, d'ajouter une étape d'approbation par le client.

Une fois le changement approuvé par le comité d'experts, le chef de projet, le client (le cas échéant), l'autorité compétente (le cas échéant) et que celui-ci a passé les étapes de qualification et de validation (le cas échéant), il peut être implémenté.

A la suite de son implémentation, un suivi est réalisé. Il s'agit de porter une conclusion sur la conformité du changement et de la maîtrise des impacts. Mais aussi de réaliser une revue des impacts délétères et fortuits apparus depuis la mise en place de la modification.

Enfin, selon les résultats obtenus sur le court, moyen et/ou long terme, le chef de projet peut clôturer la modification en s'assurant de la présence, de la complétude et de l'approbation de tous les documents (rapports, protocoles, etc...) issus de la modification. La clôture informatique doit également être réalisée.



### 1.8.3 Qualification des équipements et validation des méthodes et procédés

L'annexe 15 des BPF indique que « *le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué* ».

La qualification, selon les BPF est définie comme une « *opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus* ». La validation est, quant à elle, caractérisée dans ce même référentiel comme « *l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés* ».

Tandis que la qualification se rapporte à un équipement, une utilité, un local, un système ou du matériel, la validation, quant à elle, est en lien avec une méthode, un procédé de production, de nettoyage, etc... La qualification est une étape devant être effectuée en amont de la validation [39].

Cette étape de qualification et/ou validation n'est pas obligatoire au cours de la gestion d'un changement. Elle a lieu dans le cas où ce dernier impacte les équipements, les méthodes et/ou procédés divers.

Une fois les équipements qualifiés et les méthodes et procédés validés, il est nécessaire, selon l'annexe 15 des BPF au point 5.18., de fabriquer un certain nombre de lots du produit fini « *dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité* ». Il s'agit des lots dits « *de validation* ». Le point 5.20. de ce même référentiel indique également « *qu'il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé* ».

#### 1.8.4 Relation avec l'autorité compétente

Après l'obtention des résultats des lots de validation, et dans le cas où ceux-ci s'avèrent être conformes, il peut être nécessaire, selon le type de changement fait, d'informer l'autorité compétente par le biais d'une simple information ou d'une demande de variation d'AMM. Selon les cas, l'industriel doit, ou non, attendre l'approbation implicite ou explicite de cette autorité pour mettre en place le changement sur une durée définie.

#### 1.8.5 Implémentation du changement

La mise en place effective du changement donne suite aux différentes étapes d'ouverture de *Change Control*, de l'accord de toutes les parties prises, de qualification d'équipements et de validation de méthodes et de procédés (le cas échéant), d'information ou de demande de variation à l'autorité compétente et de l'approbation de celle-ci (le cas échéant).

Avant d'implémenter la modification, plusieurs éléments sont à discuter, notamment avec les différents fournisseurs de matières (le cas échéant). En effet, il est important de définir avec ceux-ci, des quantités, des volumes, des délais d'approvisionnement, etc... Ce travail de communication et de négociation avec les fournisseurs est réalisé en interne par divers services, par exemple, les Achats et le Développement d'affaires (plus connu sous le terme anglophone « *Business development* »). Ces services sont en effet, les plus à mêmes d'obtenir les prix les plus attractifs.

Par ailleurs, des mises à jour de la documentation interne (procédure, instruction, dossier de lot, etc...) peuvent s'avérer nécessaires avant de lancer les productions à l'échelle industrielle.

### 1.9 LIMITES AU PLM

Malgré des bénéfices majeurs apportés par le PLM et l'apparition des référentiels l'encadrant, des limites subsistent et doivent être prises en considération avant de se lancer dans un processus de gestion de cycle de vie d'un produit.

Un changement dans la conception d'un médicament n'est pas anodin et doit répondre à une réglementation stricte dictée, entre autres, par le dossier d'AMM du produit. Ce document définit l'espace de conception du produit, dans lequel il est possible de réaliser des modifications, sans grand impact réglementaire. Cependant, si l'on s'en éloigne, et selon la

nature du changement à faire, de multiples procédures attendent l'industriel comme des demandes de variation d'AMM, et pouvant aller jusqu'à la remise en cause des essais cliniques.

Dans le cas d'un changement majeur nécessitant l'approbation des autorités compétentes, il est possible de se heurter à des problèmes éthiques pour le patient en fonction du type d'implémentation choisi par l'industriel. En effet, dans le cas où le produit est distribué sur plusieurs marchés, l'industriel peut choisir d'implémenter le changement de trois manières. La première façon est de l'implémenter au fur et à mesure que les différentes autorités donnent leur accord, il s'agit de l'implémentation dite « échelonnée ». Dans ce cas, les problèmes d'éthique se posent car le délai d'approbation, et donc, de mise en place de la modification, varie et ne permet pas aux patients de bénéficier du même niveau d'efficacité, de qualité et de sécurité du produit. Ce type d'implémentation peut également engendrer des erreurs et être un frein à l'amélioration continue car, pendant la période d'approbation de tous les états concernés, il est possible que, par exemple, différentes méthodes d'analyses, de procédés de fabrication et de références d'articles soient utilisées pour un même produit. Concernant le deuxième type d'implémentation possible, nous ne retrouvons pas ces problèmes car la modification est mise en place « à date unique » après l'approbation de toutes les autorités des pays intéressés. Cependant, d'autres difficultés sont rencontrées comme le délai de mise en place du changement. En effet, cette mise en place doit se faire au plus tard six mois après réception de l'approbation. Donc, si l'autorité compétente d'un pays A, donne son accord rapidement et que celle d'un pays B prend plus de temps, il est possible de se trouver en dehors de la conformité pour le pays A. Pour la dernière façon d'implémenter un changement, nous nous retrouvons dans une configuration similaire à la deuxième, sauf que le changement est mis en œuvre « à date unique » après l'approbation de certaines autorités [27].

Bien que les démarches concernant les demandes de changements post approbation soient améliorées avec l'apparition de l'ICH Q12, celles-ci restent lourdes d'un point de vue coût et délais, ce qui peut freiner l'industriel à réaliser des changements. Effectuer une modification doit être rentable, ne pas affecter la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pour l'utilisateur final. C'est pourquoi, avant d'entreprendre des changements, des groupes pluridisciplinaires sont mis à contribution au sein de l'entreprise pour estimer les impacts et

les risques associés au changement. Mobiliser ces ressources humaines représente également un coût pour l'industriel qu'il faut anticiper.

Lors de la mise en place d'un changement, le patient est au centre de l'attention. En effet, celui-ci est l'un des garants de la pérennité du médicament sur le marché, c'est pourquoi il est primordial que la modification envisagée l'affecte le moins possible. L'utilisateur final, ne doit pas, dans l'idéal, remarquer le changement (sauf si celui-ci améliore la performance du produit, son utilisation et/ou réduit les effets indésirables).

Enfin, l'industriel réalise une modification bénéficiant au patient, aux autorités compétentes mais également à lui-même. Le degré de risque du changement doit être mesuré de manière à ne pas avoir besoin de réaliser de nouveaux essais cliniques ou essais de bioéquivalence sur le produit. Le cas échéant, l'entreprise s'engage dans des procédures longues et coûteuses dont la rentabilité devra être évaluée et pouvant ne pas aboutir à une autorisation dudit changement par les autorités réglementaires en fonction des résultats obtenus sur les essais effectués.

Les procédures liées à quelque modification effectuée dans la conception d'un médicament sont contraignantes. La mise en place d'un changement prend du temps, demande une organisation importante, est onéreuse et ne doit pas affecter la patient, l'efficacité, la qualité et la sécurité du produit. C'est pourquoi, avant d'enclencher de longues et coûteuses procédures de changement, il est primordial de s'assurer de la nécessité de le mettre en place.

## 2. LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE : DEFINITION, PRODUCTION INDUSTRIELLE ET CONTROLES

## 2.1 DEFINITION

De manière générale, le terme de « patch », vu selon la Pharmacopée Européenne, est une préparation souple destinée à être appliquée sur une peau non lésée pour délivrer une ou plusieurs substances actives dans ou à travers la peau de façon contrôlée en vue d'une action locale ou systémique pendant une période déterminée. Il s'agit d'une préparation unidose existant dans différentes tailles en fonction de l'usage qu'il en est fait [40], [41].

Selon la Pharmacopée Européenne, il existe deux catégories de patchs :

- Les patchs cutanés, visant une action locale par pénétration de(s) principe(s) actif(s) dans la peau ;
- Les patchs transdermiques, exerçant une action systémique par pénétration de(s) principe(s) actif(s) à travers la peau [41].

Dans le cadre de cette thèse, nous nous consacrerons exclusivement à ce deuxième type de patch.

Le patch transdermique, aussi appelé « dispositif transdermique » (DT), ou « timbre transdermique » est un système essentiellement dit « passif ». C'est-à-dire que le(s) molécule(s) active(s) passe(nt) à travers la membrane cellulaire selon un gradient de concentration, d'une région fortement concentrée vers une région plus faiblement concentrée. C'est le principe de la diffusion passive [42].

Cependant, les recherches actuelles s'orientent également vers des applications de techniques de diffusion dites « actives ». Ces systèmes font appel à une stimulation énergétique de manière à augmenter le passage de principes actifs peu ou pas du tout absorbés à travers la peau. Les techniques d'iontophorèse et d'électroporation en font partie [43], [44].

Par la suite, nous parlerons essentiellement des DT dits « passifs ».

## 2.2 LES DIFFERENTS DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES EXISTANTS SUR LE MARCHE PHARMACEUTIQUE

Plusieurs types de patchs transdermiques sont à distinguer, nous en développerons exclusivement deux, à savoir :

- Les systèmes dits « matriciels », divisés en trois sous-types : les matrices simples, les adhésifs actifs monoblocs et les adhésifs actifs multicouches ;
- Les systèmes dits « réservoirs ».

Ces différentes formes sont décrites en Figure 9.

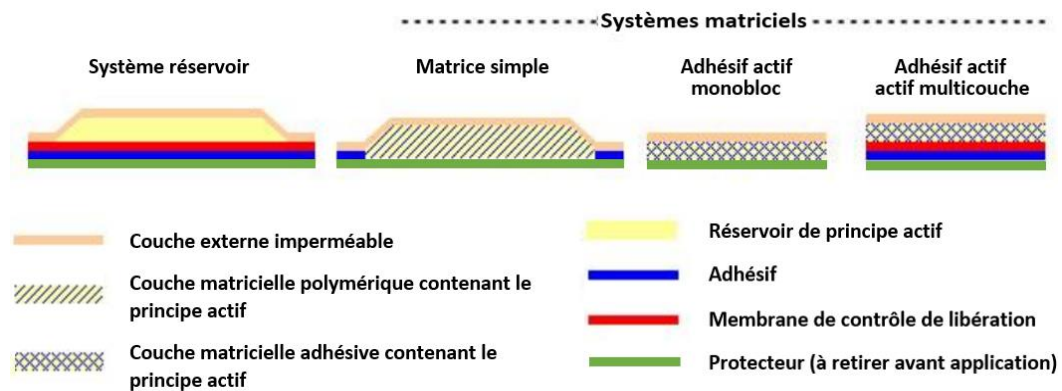


Figure 9 : Représentation des différents types de dispositifs transdermiques (adapté de *Transdermal and Topical Drug Delivery* de Adrian C. Williams)

D'autres types de dispositifs transdermiques avec une diffusion passive existent mais ne seront pas abordés dans cette thèse d'exercice. Nous pouvons, par exemple, citer les systèmes de patchs à base de micro-aiguilles, pouvant être classés en cinq types : les micro-aiguilles solides, enrobées, à dissolution, creuses ou celles formant un hydrogel [45].

### 2.2.1 Les systèmes matriciels

Les systèmes matriciels peuvent être séparés en deux types. On retrouve d'une part, les « matrices simples » et d'autre part, les formes dites à « adhésifs actifs ». Ces derniers systèmes peuvent également être scindés en deux catégories, à savoir, les « adhésifs actifs monoblocs » et les « adhésifs actifs multicouches ».

### 2.2.1.1 Les matrices simples

Ces timbres transdermiques sont respectivement constitués, de l'extérieur vers la peau, d'une couche externe imperméable, d'un adhésif de contact ne recouvrant pas totalement la surface de libération, d'une couche matricielle polymérique contenant le principe actif et d'un protecteur à retirer avant application sur la peau (Figure 10).

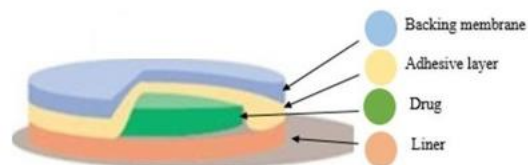


Figure 10 : Dispositif transdermique de type matrice simple [46]

La masse polymérique contient le principe actif sous forme dissout ou dispersé. Ce type de patch est considéré comme un système à libération modifiée car la molécule active contrôle sa propre diffusion à travers les chaînes de polymères. Cette diffusion n'est pas constante. La peau agit ici comme facteur limitant de sa pénétration et résorption dans la circulation.

### 2.2.1.2 Les adhésifs actifs

Ces patchs se distinguent des matrices simples du fait d'un recouvrement de l'entièreté de la surface de libération par l'adhésif. Dans ce type de système, l'adhésif, la matrice et le principe actif se retrouvent dans une seule et même couche. De ce fait, il est possible d'obtenir un dispositif de type adhésif actif avec pour avantages de présenter : une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse, ce qui le rend plus confortable pour le patient [48].

Deux sous-types sont retrouvés dans cette catégorie : les monoblocs et les multicouches.



#### 2.2.1.2.1 Adhésifs actifs monoblocs

Ces dispositifs comportent une couche externe imperméable, une couche d'adhésif contenant le principe actif et un protecteur à retirer avant emploi (Figure 11).

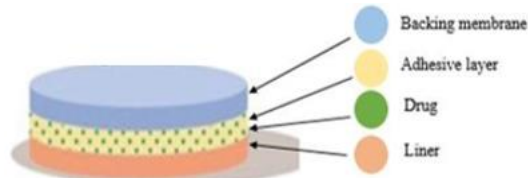


Figure 11 : Dispositif transdermique à adhésif actif monobloc [46]

La couche d'adhésif sert à maintenir ensemble les deux couches de protection les plus externes mais est aussi, et principalement, responsable de la libération du médicament [49].

#### 2.2.1.2.2 Adhésifs actifs multicouches

Le système de patch à adhésif actif multicouche fait état, quant à lui, des épaisseurs successives suivantes : un protecteur externe imperméable, une première couche d'adhésif contenant une molécule active, une membrane semi-perméable, une deuxième couche d'adhésif pouvant contenir également un principe actif puis un protecteur à enlever pour utiliser le dispositif (Figure 12).

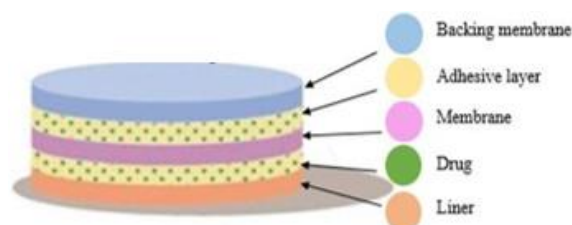


Figure 12 : Dispositif transdermique à adhésif actif multicouches [46]

Ce format multicouche à plusieurs avantages. Dans un premier temps, il permet d'atteindre plus rapidement une concentration plasmatique efficace de médicament. En effet, il est possible de placer des concentrations croissantes d'un même médicament, séparées par une membrane de libération. Dans un second temps, il peut être envisagé l'administration de différents principes actifs dans un même système transdermique [48], [49].

### 2.2.2 Les systèmes réservoirs

Les systèmes réservoirs sont, quant à eux, composés, respectivement de l'extérieur vers la peau, d'une couche externe imperméable, d'un réservoir contenant le principe actif, d'une membrane de contrôle de la libération de l'actif, d'une couche adhésive et d'un protecteur retirable avant application (Figure 13).

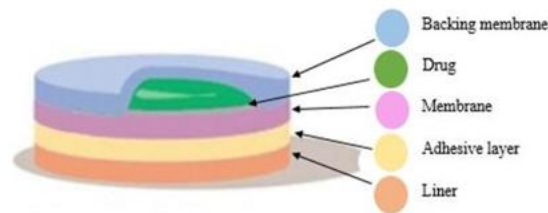


Figure 13 : Dispositif transdermique de type réservoir [46]

La partie réservoir contient le médicament sous forme de solution ou suspension dans un véhicule liquide. La membrane semi-perméable permet, quant à elle, de contrôler le débit de principe actif libéré. Ces patches constituent donc un système à libération contrôlée.

### 2.3 AVANTAGES DES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES

Les DT comportent de nombreux avantages. Parmi ceux-ci on peut notamment citer :

- Une auto-administration du médicament par le patient par un système non-invasif et indolore ;
- Une alternative à la voie orale quand celle-ci est impossible ;
- Une élimination des variables influençant l'absorption gastrointestinale : modification du pH environnant le long du tractus gastrointestinale, prise d'aliments, vidange gastrique et motilité intestinale ;
- Un premier passage hépatique évité, réduisant ainsi une métabolisation trop rapide de la substance active ;
- Une réduction des effets secondaires ;
- Un maintien d'un taux constant de principe actif libéré pendant le temps de l'application rendant possible l'utilisation de molécules avec une demi-vie courte ;
- Une diminution des fréquences d'administration ;
- L'amélioration de l'observance et du confort du patient ;

- La possibilité de retirer le dispositif à tout moment en le décollant de la surface de la peau, réduisant ainsi rapidement les taux sanguins de principe actif.

Leur sécurité d'utilisation est donc plus grande par rapport aux formes classiquement utilisées et posant problème au niveau des doses administrées et de leur uniformité de pénétration [50]–[52].

#### 2.4 LIMITES DES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES

Malgré de nombreux avantages que le DT offre, nous nous heurtons cependant à plusieurs inconvénients avec ce type de forme galénique. Le plus gros frein rencontré est relié aux substances actives.

En effet, afin d'être absorbé et de pénétrer à travers la barrière cutanée, plusieurs prérequis sur la molécule active sont nécessaires [51], [53] :

- Elle doit être non-ionique et relativement lipophile ;
- Son poids moléculaire doit être inférieur à 500 Dalton, le cas échéant, elle ne passerait pas au travers de la couche la plus superficielle de la peau, la couche cornée. Des études sont en cours afin de permettre à des molécules ayant un poids moléculaire plus important de passer cette couche cornée ;
- Elle doit être efficace à faible dose.

Ces prérequis sur les principes actifs sont donc très limitants sur la liste de ceux exploitables dans l'industrie du patch transdermique.

On retrouve aussi d'autres désavantages pouvant faire état [50], [54], [55] :

- De dermatites d'irritation : il s'agit des dermatites les plus fréquentes mais étant bien contrôlées grâce à des changements réguliers du site d'application du DT ;
- De réactions immunologiques de type dermatites de contact allergiques : elles sont plus rares que les dermatites d'irritation et plus difficilement contrôlables. Ces réactions peuvent être liées à un ou plusieurs composants du DT (généralement les adhésifs de type méthacrylates) et nécessitent un arrêt du traitement ;
- D'une adhésion à long terme difficile ;
- D'un prix de revient supérieur aux formes plus classiquement rencontrées du fait d'une technologie sophistiquée.

## 2.5 INDICATIONS DES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES

Les patchs transdermiques ne couvrent pas tous les domaines thérapeutiques. En effet, comme vu précédemment, cela est dû, entre autres, aux caractéristiques physico-chimiques particulières que doit posséder la molécule active.

Les DT sur le marché pharmaceutique mondial couvrent actuellement les domaines suivants (liste non exhaustive) [56], [57] :

- Troubles cardiovasculaires : clonidine, nitroglycérine et trinitrine ;
- Contraception, substitutifs hormonaux et ostéoporose : œstradiol, progestérone et testostérone ;
- Douleurs : fentanyl et buprénorphine ;
- Sevrage tabagique : nicotine ;
- Prévention du mal des transports : scopolamine, dimenhydrinate (diphénhydramine) ;
- Troubles et maladies neurologiques : rivastigmine, sélégiline et rotigotine ;
- Prévention des nausées et vomissements lors de chimiothérapies : granisetron.

## 2.6 REFERENTIELS ENCADRANT LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE

Plusieurs référentiels mentionnent le DT, le définissent et évoquent les contrôles devant être réalisés sur celui-ci avant d'être utilisé par l'utilisateur final, le patient.

La FDA a notamment mis en place en 2019 une ligne directrice intitulée « *Transdermal and Topical Delivery Systems - Product Development and Quality Considerations - Guidance for Industry* ». Ce document donne, entre autres, des recommandations aux demandeurs et aux fabricants de patchs transdermiques et topiques sur la conception du produit et le développement pharmaceutique, sur le processus et le contrôle de la fabrication, ainsi que sur le contrôle du produit fini [58].

Également, la définition du patch et certains contrôles qui lui sont associés, comme l'essai de dissolution, sont repris dans différentes Pharmacopées (européenne, américaine, anglaise, etc...).

Les tests physiques d'adhésion effectués sur le DT (adhésion instantanée, pelages, etc...) sont, quant à eux, abordés plus en détails dans des documents rédigés par des instituts reconnus à l'international comme la Fédération Internationale des fabricants et transformateurs

d'Adhésifs et Thermocollants sur papiers et autres supports (FINAT) et l'Organisation Internationale de normalisation (ISO). Ces essais sont également repris et adaptés par des organismes de normalisation à plus petite échelle, européenne « EN », ou nationale : « NF » pour la France, « DIN » pour l'Allemagne, « BS » pour l'Angleterre, « ASTM » pour les Etats-Unis, etc...

Enfin, le dossier d'AMM du DT et le cahier des charges (dans le cas de sous-traitance) sont des réserves d'informations essentielles et indispensables à la bonne compréhension du produit, de son procédé de développement et de fabrication. Ce sont des documents, encadrant le patch transdermique, et ayant pour objectif d'en assurer sa qualité, son efficacité et sa sécurité à chaque étape de son cycle de vie. De cette manière, les risques sont minimisés pour le patient.

## 2.7 LE MARCHÉ DU DISPOSITIF TRANSDERMIQUE DANS LE MONDE

Grâce à une avancée permanente de la recherche dans les formes médicamenteuses transdermiques, il est observé que le nombre de molécules acceptées sur le marché a considérablement augmenté au cours des dernières décennies avec un ralentissement depuis 2009. Ce phénomène de décélération serait lié à une utilisation de la plupart des principes actifs ayant les propriétés appropriées pour une administration transdermique [59]. Toutefois, ces dernières années, nous constatons que le patch transdermique est en plein essor et que le nombre de spécialités ne cesse d'augmenter sur le marché pharmaceutique (Annexe 1). Selon les prévisions, ce chiffre tend même à croître de manière importante dans les prochaines années du fait de la tombée dans le domaine public de plusieurs brevets. Les industriels profiteront donc de cette période pour déposer des génériques sur le marché pharmaceutique.

## 2.8 PROCEDE DE FABRICATION DES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES A L'ECHELLE INDUSTRIELLE

Que le procédé de fabrication soit à l'échelle laboratoire ou industrielle, les étapes restent assez similaires, seules les tailles de lots réalisées, celles des équipements utilisés ainsi que les méthodes employées varient. Également, quelques variables sont observées entre les différents types de patches, par exemple, le nombre de couches complexées (membranes de contrôle du débit, réservoirs, etc...) et le processus de fabrication entre matrices et réservoirs.

Concernant le processus de fabrication, et notamment l'étape d'enduction, il est répertorié plusieurs méthodes d'application d'un mélange sur un support. Quelques-unes d'entre elles sont schématisées en Annexe 2.

Le choix de la méthode d'enduction dépend de certains facteurs tels que :

- Les propriétés rhéologiques du mélange ;
- Le grammage recherché ;
- L'uniformité voulue ;
- La largeur d'enduction souhaitée ;
- La vitesse de l'enduction prétendue ;
- Etc...

Les méthodes les plus couramment utilisées pour les DT de type matrice à adhésif actif sont l'enduction au couteau (« *knife (over roll) coating* »), la barre d'enduction de Mayer (« *Mayer rod coating* ») et l'enduction à l'aide d'une matrice à fentes (« *slot die coating* » ou « *extrusion (die) coating* »).

Par la suite, nous nous attarderont essentiellement sur la première méthode citée, c'est-à-dire, l'enduction au couteau [60].

### 2.8.1 Pour les patches transdermiques de type matriciel

Trois grandes étapes de fabrication peuvent être regroupées et observées pour ce type de timbres (Figure 14) :

- Le mélange : Il consiste à combiner le(s) principe(s) actif(s) et excipient(s) préalablement pesés.
- L'enduction, le séchage et le complexage : Il s'agit d'appliquer la masse obtenue lors de l'étape de mélange sur un support (enduction), de la sécher et de la contrecoller à un

autre support (complexage). La forme finale obtenue se trouve sous forme de grande bobine. Celle-ci est appelée « bobine mère ».

- La découpe et le conditionnement : Une fois la bobine mère obtenue, elle est fendue en plusieurs bobines filles de laizes inférieures. Ces bobines filles sont ensuite découpées à l'aide d'emporte-pièces pour former des patches transdermiques individualisés. Les dispositifs obtenus seront ensuite placés puis scellés dans leur conditionnement primaire.

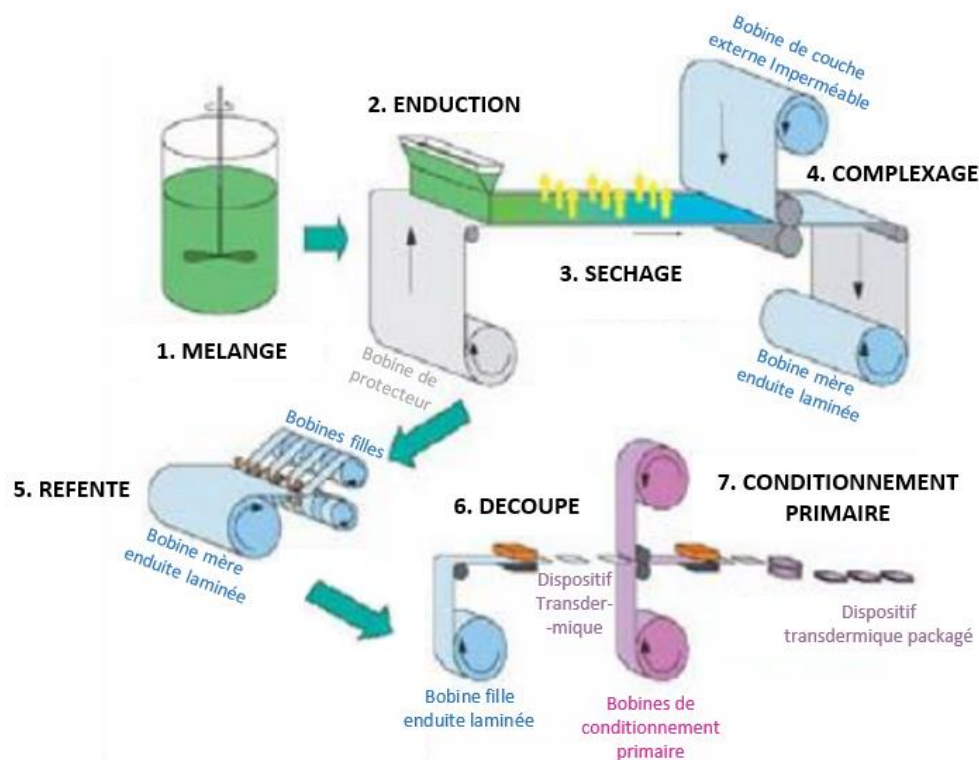


Figure 14 : Procédé de fabrication d'un dispositif transdermique de type matriciel à adhésif actif à l'échelle industrielle

### 2.8.1.1 Etape 1 : Le(s) mélange(s)

Dans le cas de matrices simples, il s'agit de préparer la couche contenant le principe actif. Pour cela, celui-ci est mélangé à un ou plusieurs excipients. L'utilisation de solvants à cette étape est possible pour aider à solubiliser le(s) excipient(s) et/ou l'actif. Une couche adhésive étant également présente dans ses formes, il peut être nécessaire de la préparer également. En effet, cette couche peut être composée d'un alliage de plusieurs adhésifs.

Pour les DT de type adhésif actif, et selon le système fabriqué (monobloc ou multicouche), un ou plusieurs mélanges peuvent être faits. Dans les deux cas, le principe actif est incorporé à

un ou plusieurs adhésifs et excipients. Ici encore l'utilisation de solvants peut se faire pour solubiliser les différentes substances.

#### *2.8.1.2 Etape 2 : L'enduction, le séchage et le complexage*

Une fois le(s) mélange(s) réalisé(s), vient l'étape d'enduction de(s) masse(s) sur leur support. Pour ce faire, chacune des couches composant le DT est appliquée sur un support. Ce dernier peut être le protecteur, la couche externe imperméable ou un support intermédiaire. Cette étape est critique car elle détermine l'épaisseur de la masse à appliquer sur le support et donc, par exemple, la quantité de principe actif contenue dans le patch.

Une fois la masse enduite sur son support, elle passe dans des tunnels de séchage. Cette étape est primordiale car elle permet de retirer un maximum de solvants pour en contenir une quantité acceptable et définie selon des spécifications connues.

Dans le cas des matrices à adhésif actif monobloc, le deuxième support vient immédiatement être contrecollé (complexage) puis l'ensemble est enroulé sous forme de bobine, appelée « bobine mère » dans l'attente de l'étape suivante de découpe.

Pour les matrices simples et à adhésif actif multicouche, plusieurs étapes de complexage peuvent avoir lieu sur des supports intermédiaires avant d'assembler toutes les différentes épaisseurs les unes aux autres pour former l'ensemble final.

#### *2.8.1.3 Etape 3 : La découpe et le conditionnement*

Après avoir contrecollé toutes les couches formant le DT, la bobine finale, appelée « bobine mère » est fendue, c'est-à-dire, découpée en plusieurs bobines de laizes inférieures, appelées « bobines filles ». Cette étape permet de se rapprocher au maximum de la dimension finale que l'on souhaite donner au DT.

Par la suite, les bobines filles sont découpées à l'aide d'outils de découpe adaptés pour former les DT individuels.

Enfin, les patchs sont conditionnés dans un emballage primaire afin de les protéger de l'environnement extérieur et de pouvoir les manipuler sans risque. Une étape d'inertage des sachets peut avoir lieu entre le moment où le patch est conditionné et celui où ce dernier est



scellé dans son packaging. En règle générale, un gaz inerte tel que l'azote est utilisé pour inérer les sachets.

### 2.8.2 Pour les patches transdermiques de type réservoir

La conception des DT de type réservoir est relativement similaire à celle des patches matriciels. En effet, les étapes de mélange(s), enduction, séchage, complexage, découpe et conditionnement sont conservées. Cependant, dans leur cas, une étape dite de « *form-fill-seal* » est ajoutée dans le procédé de fabrication afin d'inclure la partie réservoir dans le dispositif.

La production à l'échelle industrielle de ces DT est repris dans la Figure 15.

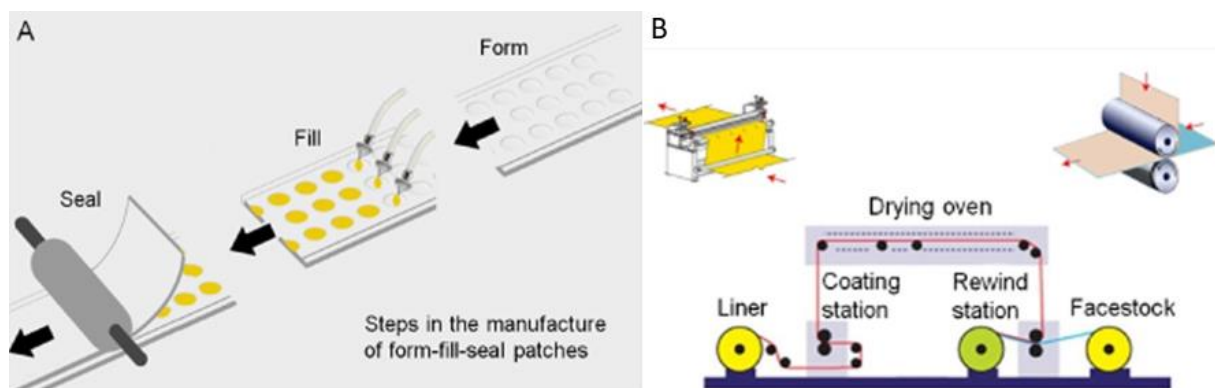


Figure 15 : Processus de fabrication des patches de type réservoir : (A) Remplissage et de scellage du réservoir ; (B) Revêtement et séchage [16]

#### 2.8.2.1 Etape 1 : Les mélanges

Plusieurs mélanges sont à effectuer dans le cas des DT de type réservoirs. En effet, il est nécessaire de préparer celui constituant le réservoir (renfermant le principe actif), mais également celui formant la membrane de libération. De plus, et comme précédemment indiqué pour les DT de type matriciel, la couche adhésive peut elle aussi être préparée au préalable s'il s'agit d'un alliage de plusieurs adhésifs.

#### 2.8.2.2 Etape 2 : L'enduction, le séchage et le complexage

A cette étape, est enduite puis séchée la couche adhésive sur le protecteur. Celle-ci vient ensuite être complexée avec un deuxième protecteur intermédiaire afin d'être protégée et

stockée en attendant de l'assembler avec les autres couches qui constitueront l'ensemble final.

Le mélange formant la membrane de libération est également enduit et passé dans les tunnels de séchage puis complexé avec un protecteur intermédiaire.

#### 2.8.2.3 Etape 3 : Le procédé de « *form-fill-seal* »

Le procédé de « *form-fill-seal* » consiste au formage, remplissage et scellage de la partie réservoir du timbre transdermique. Le mélange contenant le principe actif est alimenté dans la couche externe imperméable préalablement « formée » pour recevoir la suspension/solution d'actif. Ensuite, le complexe est scellé par la membrane semi-perméable [60], [61].

#### 2.8.2.4 Etape 4 : La découpe et le conditionnement

Une fois les complexes adhésif-protecteur d'un côté et couche externe imperméable-réservoir-membrane semi perméable de l'autre côté formés, ils sont laminés les uns sur les autres afin de composer l'ensemble final. Enfin, le complexe obtenu est découpé et conditionné pour obtenir des DT individuels, protégés de l'environnement extérieur et manipulables sans risque.

### 2.9 CONTROLES REALISES SUR LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE

Tout produit pharmaceutique, à chaque étape de sa production, subit de nombreux tests afin d'en assurer une qualité acceptable et une innocuité d'utilisation par l'utilisateur final, le patient. Ainsi, de nombreux contrôles qualité sont réalisés, depuis la réception des matières premières, jusqu'à l'obtention du produit fini.

Par la suite, nous nous attarderons essentiellement sur les contrôles *in vitro* des DT, notamment ceux réalisés en cours de production, appelés « IPC » (« *In-Process-Controls* ») et ceux sur le produit fini, c'est-à-dire, le produit pharmaceutique, tel que le patient le découvre avant son utilisation.

## 2.9.1 Contrôles en cours de production

### 2.9.1.1 *Etape de mélange*

Lors de l'étape de mélange, des prélèvements peuvent être réalisés de manière à vérifier l'homogénéité et la conformité du produit. Par exemple, il est possible de réaliser des analyses de dosage en principe actif, de viscosité de la préparation, de son uniformité de teneur, de son pH, etc... [58].

### 2.9.1.2 *Etapes d'enduction, de séchage et complexage*

Les IPC réalisés sur les étapes d'enduction, séchage et complexage peuvent fournir l'assurance d'une uniformité de la lamination sur toute la longueur de l'enduction. De cette manière, il est possible de vérifier l'apparence global du DT, son grammage ainsi que de mesurer les potentiels solvants résiduels présents [58].

Concernant le grammage, aussi appelé « *coating weight* » en anglais, il s'agit d'un élément essentiel et déterminant lors de la fabrication de patches. En effet, celui-ci fait état de la quantité de matière enduite par rapport à une surface de découpe définie :  $\frac{\text{Masse enduite}}{\text{Surface}}$  (g/m<sup>2</sup>). Ce facteur assure donc un dosage correct du médicament, et par conséquent la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament pour le patient.

### 2.9.1.3 *Etapes de découpe et conditionnement primaire*

Les étapes de découpe et de conditionnement primaire consistent à la réalisation d'IPC pouvant apporter des informations sur l'intégrité du conditionnement primaire, l'emplacement du dispositif dans ce conditionnement et l'apparence de ce dispositif [58].

## 2.9.2 Contrôles sur le produit fini

### 2.9.2.1 *Fluage (« Cold flow »)*

Le fluage, plus connu sous le terme anglophone « *cold flow* », correspond au test permettant de visualiser le « suintement » de la matrice adhésive, au-delà du périmètre de la couche externe imperméable (Annexe 3) ou à travers la fente du protecteur avec le temps. Ce phénomène peut être observé sur le DT, le protecteur, l'intérieur du conditionnement primaire ou sur tout autre matière en contact avec le patch.

Bien qu'une méthode quantitative d'évaluation du cold flow puisse fournir une mesure significative, elle peut ne pas décrire la difficulté de retirer le DT de son conditionnement ou de son protecteur. Ainsi, pour obtenir une évaluation la plus précise de ce phénomène, il est possible de combiner des méthodes quantitatives et qualitatives spécifiques au produit. Les méthodes d'essai doivent être discriminantes et scientifiquement justifiées. Les fabricants doivent proposer des critères d'acceptation spécifiques au produit avec une justification appuyée lors du développement du produit [58].

#### 2.9.2.2 *Dosage en principe actif*

L'uniformité d'une préparation unidose est définie, selon le paragraphe 2.9.40. *Uniformité des préparations unidoses* de la Pharmacopée européenne, comme le « *degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active* ». Concernant les DT, cette uniformité est exclusivement démontrée par la méthode de l'uniformité de teneur. Cette dernière consiste à prélever 10 unités d'un lot et à en déterminer le dosage individuel de(s) principe(s) actif(s) grâce à une méthode analytique appropriée. A partir de cela, la valeur d'acceptation est calculée. Chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en actif comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. Pour le patch transdermique, la teneur moyenne de 10 DT doit être comprise entre 90 et 110 % de la teneur indiquée sur l'étiquette. Également, la teneur individuelle de chaque DT doit être comprise entre 75 et 125 % de la teneur moyenne [41], [62], [63].

Les patchs transdermiques, sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, satisfont aux :

- Spécifications de la monographie du dispositif transdermique en question ;
- Critères d'évaluation de l'essai C présenté dans le paragraphe 2.9.6. *Uniformité de teneur des préparations unidoses* de la Pharmacopée Européenne ;
- Calculs de l'uniformité de teneur et de la valeur d'acceptation indiqués dans le paragraphe 2.9.40. de la Pharmacopée Européenne.

### 2.9.2.3 Dissolution : Libération *in vitro* du médicament

L'essai de dissolution permet de déterminer la vitesse de dissolution de(s) principe(s) actif(s) compris dans les timbres. De cette manière, il est possible de démontrer que la libération de ce(s) actif(s) est satisfaisante [41], [64].

Pour réaliser ce test, plusieurs types d'appareils existent, et donc différentes méthodes peuvent être employées. Il peut notamment être cité :

- La méthode de l'appareil à disque ;
- La méthode de la cellule ;
- La méthode du cylindre rotatif.

Le choix de la méthode à utiliser dépend de paramètres tels que la composition du dispositif transdermique et ses dimensions [64]. Nous détaillerons par la suite, l'une des méthodes citées précédemment : la méthode du cylindre rotatif.

Cette méthode utilise un appareil de dissolution à palette sur lequel il est remplacé la palette et la tige par un agitateur cylindrique en acier inoxydable (Figure 16.a). Les dispositifs transdermiques sont ensuite positionnés sur les cylindres, un patch par cylindre et donc par milieu de dissolution. En figure 16.b est observé un essai de dissolution sur des DT sur ce type d'appareil et de montage.

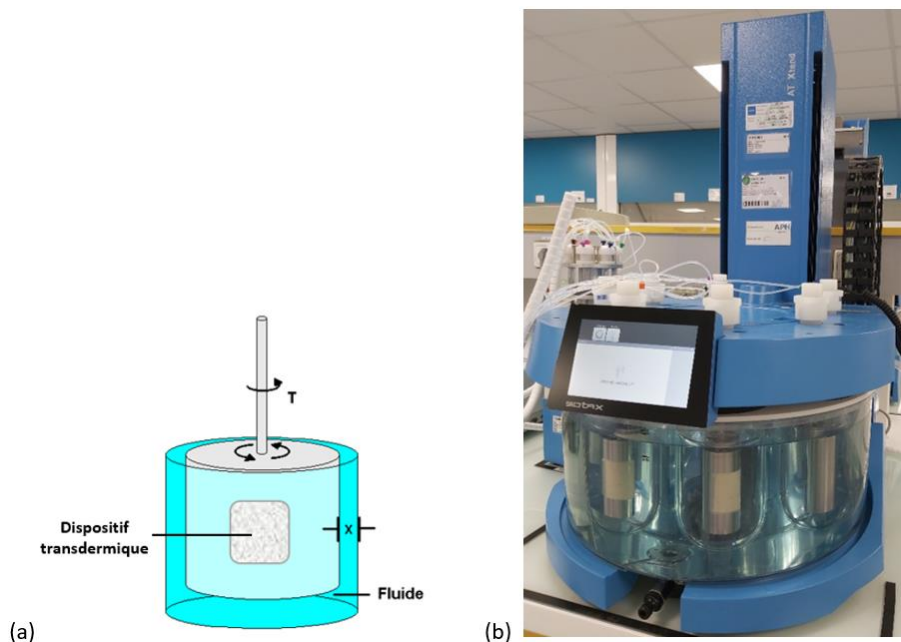


Figure 16 : Test de dissolution de dispositifs transdermiques : (a) Schéma d'un agitateur cylindrique en acier inoxydable ; (b) Test de dissolution de dispositifs transdermiques sur un appareil de dissolution à palette (modèle ATS Xtend™ Offline de chez Sotax) monté d'agitateurs cylindriques en acier inoxydable

Pour appliquer le DT sur la surface en acier inoxydable, il est possible de placer un ruban adhésif double face entre le cylindre et la face externe imperméable du patch. Pour la suite de l'analyse, il faut retirer le protecteur du DT et appliquer sa face adhésive sur une membrane poreuse inerte appropriée. Ensuite, les cylindres sont plongés dans leur bol de dissolution individuel et des prélèvements sont réalisés à intervalles de temps définis. Enfin, chacun des échantillons prélevés est analysé de façon à en déterminer le dosage en principe actif. Pour satisfaire à l'essai, la quantité d'actif passée en solution (exprimée en quantité par surface et par unité de temps) devra être comprise dans les limites définies aux temps de prélèvements indiqués [64].

#### *2.9.2.4 Substances apparentées*

Dans les molécules actives à visée pharmaceutique, les impuretés organiques doivent être déclarées, identifiées, quand cela est possible, et qualifiées selon les données indiquées en Annexe 4 [65]. Une stratégie de contrôle pour ces composés doit être établie et justifiée, elle peut inclure des tests [58]:

- Au stade de la matière première ;
- De démonstration de la capacité du processus de fabrication à éliminer de manière cohérente les impuretés préoccupantes ;
- Sur le complexage final ;
- Ou, une combinaison de ces éléments.

La méthode de contrôle à employer dépend du principe actif contenu dans le patch transdermique. Pour déterminer celle qui convient à l'analyse des substances apparentées, il faut se référer à la monographie de la molécule active en question. De manière générale, les méthodes chromatographiques sont celles à utiliser : Chromatographie en phase Gazeuse (GC) et Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC). Le chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* de la Pharmacopée Européenne traite les différents aspects du contrôle des impuretés [65].

### 2.9.2.5 Solvants résiduels

Les solvants résiduels contenus dans les produits à usage pharmaceutique sont définis par la Pharmacopée européenne comme des « *produits chimiques organiques volatils, utilisés ou produits dans la fabrication de substances actives ou d'excipients, ou entrant dans la préparation de médicaments* ». Ils sont classés en trois classes en fonction du risque qu'ils présentent pour la santé du patient :

- Classe 1 : solvants à éviter ;
- Classe 2 : solvants dont l'utilisation est soumise à limitation ;
- Classe 3 : solvants à faible potentiel toxique.

Les teneurs de ces solvants sont réglementées et suivent les principes définis dans le chapitre 5.4. *Solvants résiduels* et par la méthode générale 2.4.24. *Identification et contrôle des solvants résiduels* ou une autre méthode appropriée. Pour déterminer ces dernières, les méthodes chromatographiques sont généralement utilisées, notamment la CPG [66], [67].

### 2.9.2.6 Tests d'adhésion

Les contrôles d'adhésivité des dispositifs transdermiques sont des essais essentiels à réaliser pour s'assurer que le patch adhère bien à la peau du patient, pendant toute la durée de son application et tout au long de la durée de vie du dispositif. Également, il est vérifié que le protecteur du timbre est facile à retirer avant administration. De ce fait, plusieurs tests existent et peuvent différer selon les pays dans lesquels l'autorisation de mise sur le marché a été déposée. Prenons l'exemple des normes américaines (FDA) et françaises (ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) (Tableau 3).

Tableau 3 : Essais physiques à réaliser sur le dispositif transdermique selon les normes américaines et françaises

NORMES AMERICAINES	NORMES FRANÇAISES
<ul style="list-style-type: none"><li>- Adhésion instantanée (tack)</li><li>- Pelage à 180° (peel 180°)</li><li>- Pelage à 90° (peel 90°)</li><li>- Adhésion en cisaillement (shear)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Adhésion instantanée (tack)</li><li>- Anti-adhérence</li></ul>

### 2.9.2.6.1 Test d'adhésion instantanée

Le test d'adhésion instantanée, ou « *probe tack test* » consiste à mesurer la force de décollement de la masse adhésive d'un DT d'une surface après un court temps de contact et l'application d'une légère pression (Figure 17). Plus cette force est élevée, plus l'adhésion immédiate est forte [68], [69]. Un équipement de type dynamomètre peut être utilisé pour réaliser ce test.

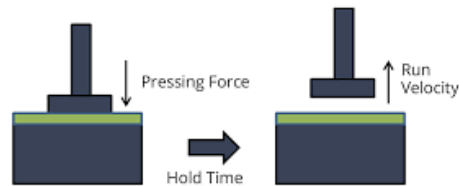


Figure 17 : Schéma d'un test d'adhésion instantanée sur un dispositif transdermique de type matriciel

### 2.9.2.6.2 Test d'adhésion en cisaillement

Le test d'adhésion en cisaillement, ou « *shear adhesion test* » mesure la capacité de la masse adhésive d'un DT à résister à une contrainte tangentielle et, par conséquent, la cohésion de la matrice du DT. On cherche à connaître le temps nécessaire pour séparer, par glissement, le DT d'une surface standard comme une plaque d'acier. Plus ce temps sera important, plus la cohésion sera forte [68], [69]. L'équipement généralement utilisé pour ce type de test est un banc spécifique de test d'adhésion en cisaillement (Figure 18).



Figure 18 : Test d'adhésion en cisaillement sur des dispositifs transdermiques de type matriciel

La mise en place du test consiste à découper une éprouvette de DT. L'un des côtés de cette éprouvette est appliqué sur une surface rigide pleine et l'autre, sur un ruban adhésif que l'on passe dans une fente située sur une deuxième surface rigide. Cette dernière surface comporte



également un trou dans lequel un poids d'une masse déterminée et standardisée est placé. Une fois ce poids mis en place, un chronomètre se déclenche. Ce dernier s'arrête dès lors que le DT se décolle de la surface rigide pleine.

#### 2.9.2.6.3 Test de pelage à 180°

Le test de pelage à 180°, ou « *peel adhesion 180° test* » permet de mesurer la force requise pour séparer le patch de son protecteur avant application par le patient sur sa peau. Un appareil de type dynamomètre peut être employé pour réaliser ce test. Un ruban adhésif double face est appliqué contre un support rigide sur lequel vient être placé le DT (côté protecteur contre le ruban adhésif). Une éprouvette de protecteur est ensuite réalisée et contrecollée sur la masse adhésive du DT de manière à pouvoir retirer celui-ci de son propre protecteur (Figure 19). Lors de son fonctionnement, le bras mécanique de l'appareil se lève et entraîne avec lui l'éprouvette de protecteur, et donc, le DT (masse adhésive + couche externe imperméable).

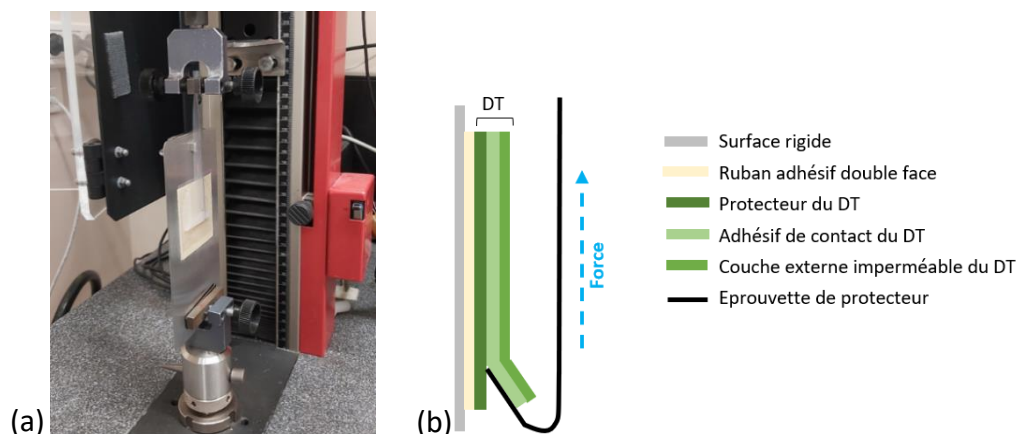


Figure 19 : (a) Photo d'une analyse de pelage à 180° sur un DT matriciel à adhésif actif. (b) Schéma de ce montage.

#### 2.9.2.6.4 Test de pelage à 90°

Le test de pelage à 90°, ou « *release liner peel adhesion test* » sert à connaître la force de liaison entre la couche adhésive du DT et une surface rigide. Il est important de connaître ce paramètre car une forte adhérence au pelage entraîne un retrait plus douloureux de la peau par le patient [68]. Un appareil de type dynamomètre peut être utilisé.

Pour effectuer cet essai, le protecteur du DT est retiré puis le patch est appliqué sur une surface rigide de la même manière qu'il serait mis sur la peau du patient. Une éprouvette de

protecteur est réalisée et contrecollée sur la DT pour pouvoir retirer ce dernier de la surface rigide (Figure 20). Lorsque le test est lancé, le bras mécanique de l'équipement se lève et entraine avec lui l'éprouvette de protecteur, et donc, le DT (masse adhésive + couche externe imperméable).

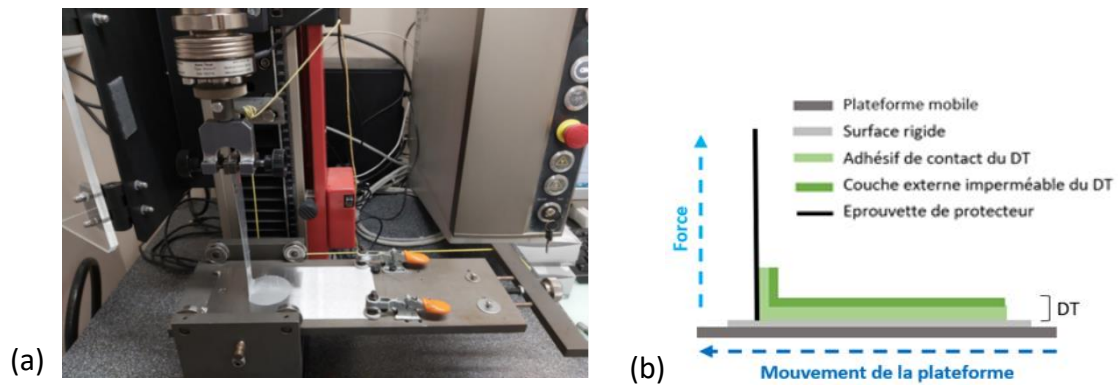


Figure 20 : (a) Analyse de pelage à 90° sur un DT matriciel à adhésif actif. (b) Schéma de ce montage.

#### 2.9.2.6.5 Test d'anti-adhérence

Le test d'anti-adhérence ou de « délaminage » est sensiblement identique au test de pelage à 180°. Il consiste ici aussi à mesurer la force nécessaire pour séparer le DT de son protecteur avant application par le patient sur sa peau. Le changement par rapport au pelage à 180° est la taille de l'échantillon à analyser : il n'est plus réalisé d'éprouvette à partir du patch mais il est mis le DT en entier. Également, le montage de l'équipement diffère. Un appareil de type dynamomètre peut encore une fois être utilisé. Le DT est décomplexé sur quelques millimètres : une partie du protecteur est maintenue dans la pince inférieure de l'équipement et l'autre partie constituée de la masse adhésive et de la couche externe imperméable est appliquée sur une plaque trouée puis placée dans la pince supérieure de l'appareil (Figure 21). Lorsque le test est lancé, le bras mécanique de l'appareil se lève et entraine avec lui la pince supérieure, et donc, le DT (masse adhésive + couche externe imperméable).

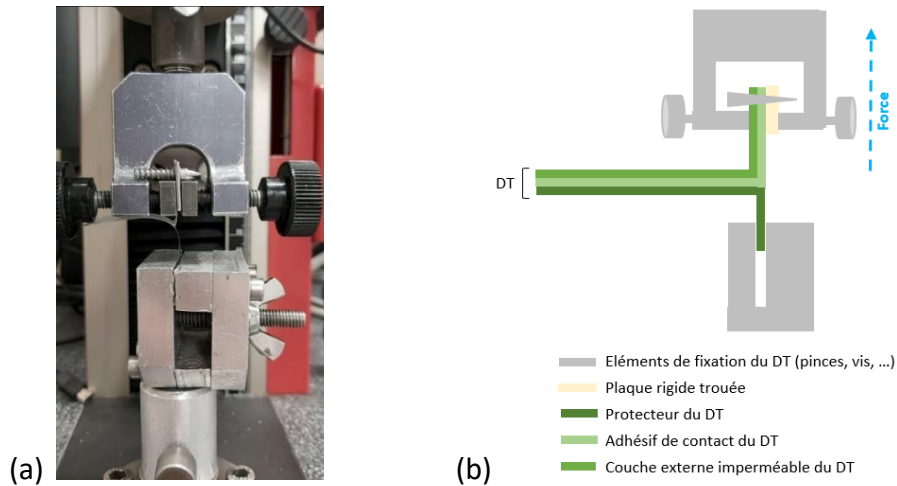


Figure 21 : (a) Test d'anti-adhérence sur un DT matriciel à adhésif actif. (b) Schéma de ce montage

### 2.9.2.7 Contrôle microbiologique des produits non stériles

Lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des patches, des mesures appropriées sont prises pour assurer la qualité microbiologique du produit [41].

Ainsi, la Pharmacopée Européenne distingue deux types de tests :

- Le dénombrement microbien (cf. 2.6.12. *Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien*) ;
- La présence de microorganismes spécifiés (cf. 2.6.13. *Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés*).

Le premier essai permet de dénombrer les germes aérobies totaux (DGAT) ainsi que les levures et moisissures totales (DMLT). Concernant le DT, les critères d'acceptation reposent sur des résultats individuels, c'est-à-dire, sur un seul timbre. Ainsi, pour cette forme pharmaceutique, la DGAT et DMLT ne doivent pas excéder respectivement  $10^2$  et  $10^1$  UFC/g par DT. Le deuxième essai consiste, quant à lui, à rechercher certains microorganismes. Pour le DT, il s'agit d'assurer l'absence totale de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* par patch [70].

### 2.9.2.8 Autres contrôles sur le produit fini

De nombreux autres contrôles sont réalisés sur le produit fini. Il est notamment possible de citer ceux sur l'étiquetage, l'intégrité du conditionnement primaire, l'apparence du DT, la forme du DT, les dimensions du DT, la teneur en agent de perméation (si nécessaire), la teneur en humidité (si nécessaire), etc... [58]

3. LA GESTION DU CYCLE DE VIE DU PRODUIT  
APPLIQUE A UN DISPOSITIF TRANSDERMIQUE DE  
TYPE MATRICIEL

L'étude décrite dans cette thèse d'exercice a été menée au cours d'une année de travail au sein du laboratoire de formulation galénique d'une industrie pharmaceutique. Celle-ci présente dans un premier temps la mise en place d'une méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT dans le laboratoire de cette entreprise puis dans un second temps la gestion d'un projet de PLM sur un type de DT en particulier. Ce projet s'insère dans une démarche d'amélioration continue du produit pharmaceutique en question et d'innovation, le tout, en réduisant le coût de revient du patch présenté.

### 3.1 PRESENTATION DU DISPOSITIF TRANSDERMIQUE

Le patch transdermique présenté dans ce cas pratique est un système de type matriciel à adhésif actif monobloc (Figure 11).

Pour rappel, ces timbres sont composés de trois épaisseurs distinctes :

- Le protecteur : il s'agit de la couche inférieure, à retirer au moment de l'application.
- La couche matricielle adhésive active : elle se situe entre le protecteur et la couche externe imperméable et est composée de polymère, d'adhésif et d'actif.
- La couche externe imperméable : elle concerne la couche supérieure du dispositif, non retirable, imperméable à la couche matricielle adhésive active et à l'environnement extérieur.

Le dispositif transdermique auquel nous nous intéressons dans cette étude est, tout comme présenté ci-dessus, constitué d'un protecteur et d'une couche externe imperméable. Les matières employées à sa fabrication présentent les rôles suivants :

- Le principe actif : c'est une substance sous forme liquide et dispersée dans la masse adhésive. Il présente l'action pharmacodynamique d'intérêt et est considéré comme mortel par contact cutané, par inhalation et en cas d'ingestion à forte dose. Il est également photosensible, volatil et s'oxyde facilement au cours du temps. La matière étant à l'état pure lors de son utilisation, des précautions sont à prendre.
- Les excipients :
  - Un polymère sous forme poudre : c'est un copolymère acrylate/méthacrylate servant à retenir l'actif afin que celui-ci ne soit pas libéré trop rapidement.
  - Un polymère sous forme liquide : il s'agit de l'adhésif de la formule. Il est de type acrylate et est utilisé pour faire adhérer le timbre à la peau du patient.

## 3.2 DESCRIPTION DU PLM SUR CE DISPOSITIF

### 3.2.1 Description et objectifs de l'étude

Cette thèse concerne la gestion du cycle de vie d'un DT de type matriciel à adhésif actif monobloc à échelle laboratoire. L'activité de PLM exercé dans ce travail consiste au changement d'une matière première, et plus précisément de l'un des excipients présents dans la formule.

La substance à modifier est l'adhésif employé. Matière vendue à un prix élevé et provenant d'un seul fournisseur, lui trouver une alternative permettrait plusieurs choses, à savoir :

- Sourcer un fournisseur proposant une matière équivalente à celle employée actuellement ;
- Améliorer la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit, tout en réduisant son prix de revient et en augmentant sa productivité ;
- Se démarquer sur un marché français du médicament et du dispositif transdermique très compétitif, en proposant de nouvelles innovations.

Pour accomplir cette mission, plusieurs adhésifs aux caractéristiques physico-chimiques relativement similaires à celui déjà employé dans la formule commerciale sont testés sur une période d'un an.

Le remplacement d'une substance dans une formule est un élément important se situant en dehors de l'espace de conception du produit. Cela signifie qu'un certain nombre de démarches vis-à-vis de l'autorité compétente doivent être réalisées si la matière est changée de manière effective. Dans ce cas de figure, il faut déposer une demande de variation d'AMM mentionnant diverses modifications liées à ce changement majeur : modifications sur la matière première, sur le fournisseur, sur les méthodes analytiques à la suite de l'introduction d'une nouvelle matière, etc...

### 3.2.2 Avantages et limites au changement

D'un point de vue patient, le changement d'adhésif doit passer presque imperceptible. En effet, grâce à la sélection d'une matière possédant des caractéristiques physico-chimiques similaires à celle utilisée dans la formule commerciale du produit, des sensations relativement identiques doivent être ressenties par l'utilisateur final. Par ailleurs, en modifiant ce composé, l'efficacité, la qualité et la sécurité du produit sont maintenues, voire améliorées. La biodisponibilité doit, quant à elle, rester inchangée.

Pour l'industriel, l'atout majeur lié à la modification de l'adhésif dans la formule est financier puisque l'objectif est de choisir une matière alternative avec un coût de revient inférieur à celle utilisée dans la formule du produit commercial. Il s'agit également d'une stratégie visant à multiplier les sources d'approvisionnement afin de ne pas être dépendant d'un seul fournisseur. De ce fait, les risques liés à d'éventuels problèmes d'approvisionnement de matière et ceux de rupture du dispositif dans les officines sont minimisés.

Concernant les limites à ce changement, celles-ci mettent en exergue un processus de R&D relativement long et coûteux puisque de nombreuses personnes sont mobilisées pour sourcer les différentes alternatives, fabriquer les lots, les analyser et en interpréter les résultats.

Par ailleurs, des coûts de mise en stabilité et d'analyses sur plus d'une dizaine de lots conçus sont notés, mais aussi sur l'achat de matières (si celles-ci ne sont pas données à titre gracieux par les fournisseurs). Une fois l'adhésif alternatif sélectionné, des frais sont également à prévoir sur l'aspect réglementaire associé à la modification. Par exemple, sur le dépôt d'une variation d'AMM et de son suivi, sur la relation avec un nouveau fournisseur et donc de l'écriture d'un nouveau cahier des charges avec ce dernier, sur la réalisation du transfert industriel et des lots de validation associés, etc...

Ces désavantages ne sont pas négligeables et doivent être pris en considération par la suite pour mener l'étude jusqu'à son objectif final. Malgré ces obstacles, ce type de changement permet à l'industriel d'adapter une démarche d'amélioration continue au sein de l'entreprise, de faire croître la société, d'innover et ainsi de se démarquer de ses concurrents.

### 3.2.3 Historique d'un produit A depuis sa commercialisation et adaptation à un produit B en étude

#### 3.2.3.1 Historique sur un produit A de référence

Pour des raisons de confidentialité, nous ne pouvons donner l'historique du produit au centre de cette étude. C'est pourquoi, nous distinguons par la suite deux produits : le produit A et le produit B. Le produit A correspond à un dispositif transdermique sur le marché dont nous donnons un bref aperçu des changements réalisés depuis sa commercialisation. Le produit B fait référence, quant à lui, au cas pratique de cette thèse. Il n'est donné ci-après, que les variations liées aux essais de changements d'adhésifs.

La gestion du cycle de vie d'un produit renvoie à la notion d'amélioration continue. Elle consiste en une infinité de modifications réalisables sur le produit au cours de sa vie pour en améliorer ses propriétés et pour maintenir sa commercialisation. Ces modifications sont possibles à plusieurs niveaux : sur les procédés produit, les équipements, les méthodes analytiques, etc... Il s'agit d'événements marquants dans la vie du produit montrant l'agilité industrielle d'une entreprise.

Afin de se rendre compte de l'omniprésence de ce système de gestion, nous prenons un exemple de PLM sur un produit pharmaceutique A de type dispositif transdermique et nous en décrivons son historique depuis le début de sa mise sur le marché (Figure 22).

Sur la figure 22 présentée ci-dessous, nous observons différents changements à plusieurs moments de la vie du produit A. Les frises de couleur représentent chacune un domaine (processus ou méthode métier) permettant d'identifier pour l'approche PLM, trois axes relatifs au produit :

- a. Procédé produit (processus métier) ;
- b. Equipement de production (processus métier) ;
- c. Méthodes analytiques (méthode métier).

Au cours des premières années de sa commercialisation, d'importantes variations sur les procédés produit, les méthodes analytiques et les équipements sont réalisées en raison d'une demande croissante de ce produit. Une accélération de l'activité a ainsi entraîné : une augmentation de la taille des lots, l'ajout d'une ligne de production, la hausse de la vitesse des deux lignes de production, l'amélioration et l'ajout de méthodes analytiques, etc...



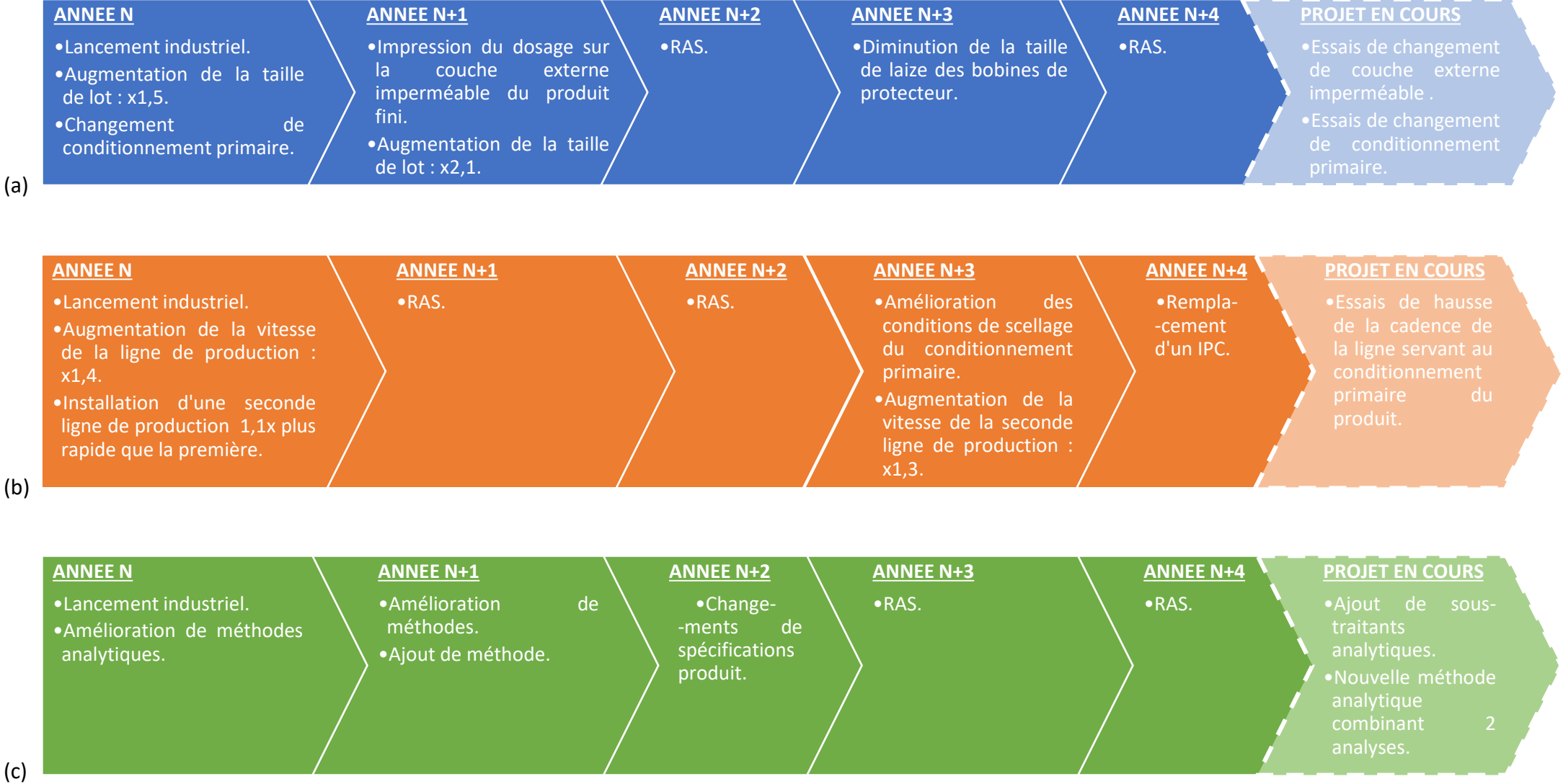


Figure 22 : Frise chronologique des changements réalisés au cours de la vie du produit A sur (a) le procédé produit (b) les équipements et (c) les méthodes analytiques.

D'autres changements sont faits dans le but d'optimiser ces procédés. Nous pouvons notamment citer les modifications :

- Sur le conditionnement primaire : ce changement est lié à un arrêt fournisseur de la référence employée et à des problèmes d'approvisionnement de la matière.
- Liées à l'impression du dosage sur la couche externe imperméable du produit fini à la suite des demandes des autorités compétentes dans les pays où le produit est distribué.
- Sur la taille de laizes d'enduction : celles-ci sont diminuées afin de réduire les pertes matières liées au procédé de découpe des DT.
- Sur les conditions de scellage du conditionnement primaire : elles sont améliorées en raison de déviations rencontrées sur le produit final fabriqué.
- Sur le remplacement d'IPC : un des contrôles sur les produits en cours de fabrication est modifié dans le but d'améliorer la détection d'un défaut qualité.

La vie de ce produit A se poursuit, de nouveaux projets s'ajoutent aux changements déjà réalisés et prouvent que l'amélioration continue et l'innovation sont au centre de l'attention : essais sur de nouvelles matières, développement d'une méthode d'analyse combinant deux contrôles se faisant séparément jusqu'à présent, etc...

Enfin, pour répondre à un besoin toujours grandissant de ce produit, une nouvelle augmentation de la vitesse d'une des lignes de production est en cours de validation.

La mise en œuvre de l'approche PLM implique une grande panoplie de concepts, de technologies et d'outils. De nombreuses connaissances, informations, personnes et processus métiers sont déployés pour ces chantiers et s'associent de manière à garantir la conformité du produit selon les référentiels et la santé du patient.

À la suite de cet exemple, l'approche PLM s'avère être en totale adéquation avec l'objectif de fournir : le bon produit, sur le bon marché, au bon moment et avec le bon coût. En revanche, la robustesse recherchée pour assurer la maîtrise du produit semble s'accorder avec l'agilité opérationnelle que l'entreprise doit acquérir.

### *3.2.3.2 Adaptation à un produit B en étude*

Parlons à présent du produit B, élément central de cette thèse et mettant en avant notre projet de PLM centré sur un changement d'adhésif.

Les travaux réalisés permettent d'acquérir une connaissance des pratiques du terrain et d'identifier des questions en phase avec la réalité. Également, de leur synthèse peuvent découler l'élaboration de propositions pour l'entreprise. Il s'agit du premier pas vers une reformulation d'un produit, c'est l'illustration de la complexité d'un projet de PLM.

De la même manière que pour le produit A depuis le début de sa commercialisation, le produit B connaît quelques modifications sur les procédés produit, sur les méthodes analytiques et sur les équipements au cours de l'année d'étude (Figure 23).

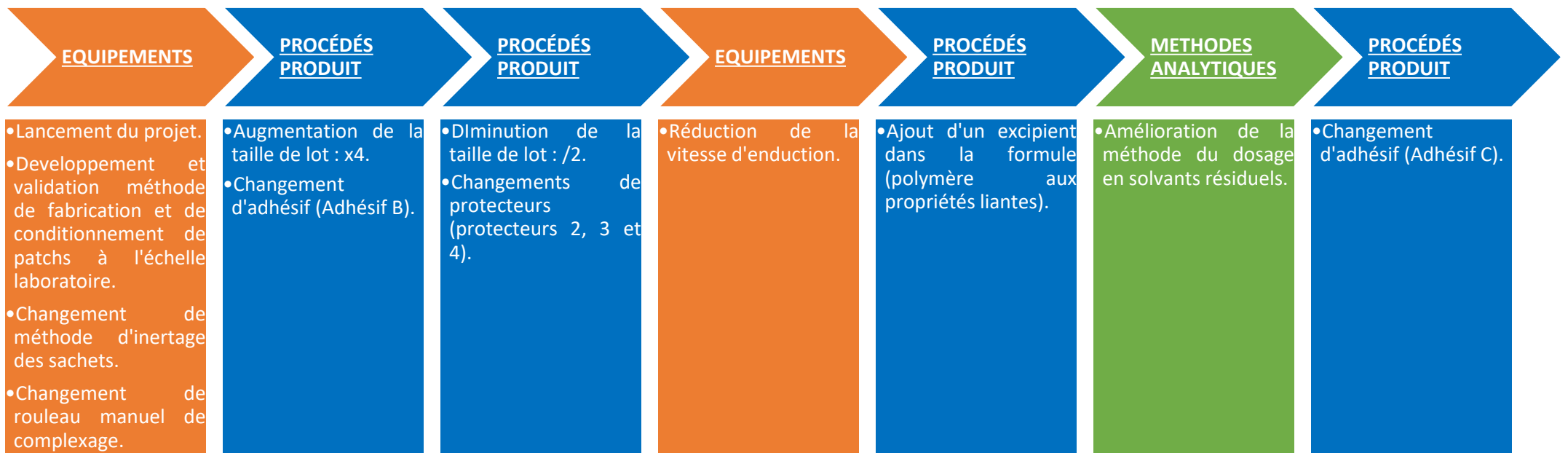


Figure 23 : Frise chronologique des changements réalisés au cours du projet de PLM du produit B sur les procédés produit (bleu), les méthodes analytiques (vert) et les équipements (orange).

Sur un an de travail, il a été possible de réaliser plusieurs évolutions des procédés cités auparavant.

Vis-à-vis des procédés produit (en bleu sur la Figure 23), les changements sont de quatre types :

- **Augmentation de la taille des lots fabriqués puis réduction de celle-ci :**

La hausse de taille de lot est réalisée dans le but de générer plus de patchs afin de les mettre en stabilité sur une période importante, et ainsi de récolter des données sur le « long terme ». Cette taille de lot est réduite par la suite car les moyens dont nous disposons au laboratoire de formulation galénique sont limités. En effet, d'une part, notre équipement semi-automatique d'enduction et de séchage a une capacité d'enduction d'une planche après l'autre, et d'autre part, le mélange a une durée de conservation restreinte dans le temps avant enduction.

- **Modifications de l'adhésif employé dans le mélange :**

Les essais sur de nouveaux adhésifs sont l'objectif de cette étude, c'est pourquoi nous trouvons et testons de nouvelles matières. Au cours de l'année, deux adhésifs sont testés, il s'agit des Adhésifs B et C, décrits ultérieurement dans cette partie de thèse.

- **Essais de nouveaux protecteurs :**

Trois nouveaux protecteurs sont testés à la suite de premiers résultats insatisfaisants obtenus sur les premiers lots fabriqués (*cf.* partie « *Résultats* » sur les lots 6 et 7 et 8). Leurs caractéristiques sont décrites ultérieurement.

- **Ajout de matière première dans la formule :**

Cet ajout de substance fait suite à de premiers résultats insatisfaisants obtenus sur de premiers lots fabriqués. Il s'agit d'un ajout de polymère aux propriétés liantes dans la formule.

Sur les méthodes analytiques (en vert sur la Figure 23), un seul aménagement est réalisé :

- **Evolution de la méthode du dosage en solvants résiduels :**

Cette évolution est faite en raison du changement d'adhésif dans la formule. La méthode est adaptée aux nouveaux Adhésifs B et C en tests afin d'identifier et de quantifier les solvants supplémentaires qu'ils contiennent et étant inconnus vis-à-vis de l'Adhésif A compris dans la formule du produit commercial.

Enfin, concernant les équipements (en orange sur la Figure 23), il est changé :

- **La méthode d'inertage** à l'azote des sachets individuels contenant les DT :

Cette modification de méthode d'inertage est liée à de premiers résultats insatisfaisants obtenus sur les premiers lots réalisés.

- **La taille du rouleau d'essai manuel :**

Ce rouleau sert à complexer la couche externe imperméable sur la masse adhésive enduite. Nous observons, en utilisant un premier rouleau d'essai manuel, que celui-ci ne convient pas. En effet, celui-ci a une largeur trop faible par rapport à celle de la planche à complexer. En conséquence, le laminage est difficile à réaliser, des plis et bulles d'air sont observés. Pour résoudre cette problématique, un autre rouleau d'essai, possédant une largeur supérieure au rouleau précédant est testé de manière à améliorer la qualité de ce complexage.

- **La vitesse d'enduction :**

L'enduction de la masse adhésive sur le protecteur est effectuée automatiquement et à une certaine vitesse *via* un équipement semi-automatique d'enduction et de séchage. Ce changement de vitesse est réalisé dans le but de perfectionner la qualité et la conformité de la masse adhésive enduite.

### 3.3 ESSAIS DE FORMULATION REALISES

#### 3.3.1 Chronologie des lots fabriqués

Au cours de l'étude, une dizaine de lots sont conçus à l'échelle laboratoire. Les formules de chacun des lots sont présentées en Annexe 5.

Trois adhésifs différents venant de trois fournisseurs distincts sont employés :

- Deux lots sont faits avec l'Adhésif A : reproduction à l'échelle laboratoire du produit commercial ;
- Sept lots sont faits avec un premier adhésif en essai, l'Adhésif B ;
- Un lot est fait avec un deuxième adhésif en essai, l'Adhésif C.

Les deux adhésifs B et C cités ci-dessus possèdent des propriétés physico-chimiques similaires à l'Adhésif A utilisé dans la formule commerciale.

L'ordre de réalisation des lots suit une chronologie basée sur les résultats obtenus sur le court terme de chacun des lots fabriqués (Figure 24).

Plusieurs paramètres sont modifiés, à savoir, les formules, la taille des lots et les temps de mises en stabilité (allant de 0 mois pour les lots placebos à 12 mois pour l'Adhésif B). Concernant la taille de lots, nous avons commencé sur des lots de 100 g, puis nous sommes passés à 150 g afin de pouvoir mettre une quantité adéquate d'échantillons en stabilité pendant 3 mois. Après cela, nous avons augmenté la taille à 400 g de manière à générer des résultats de stabilité sur 12 mois. Ensuite, nous avons réalisé des lots de 250 g puis 200 g pour avoir suffisamment de matière pour une mise en stabilité des lots sur une durée de 6 mois.

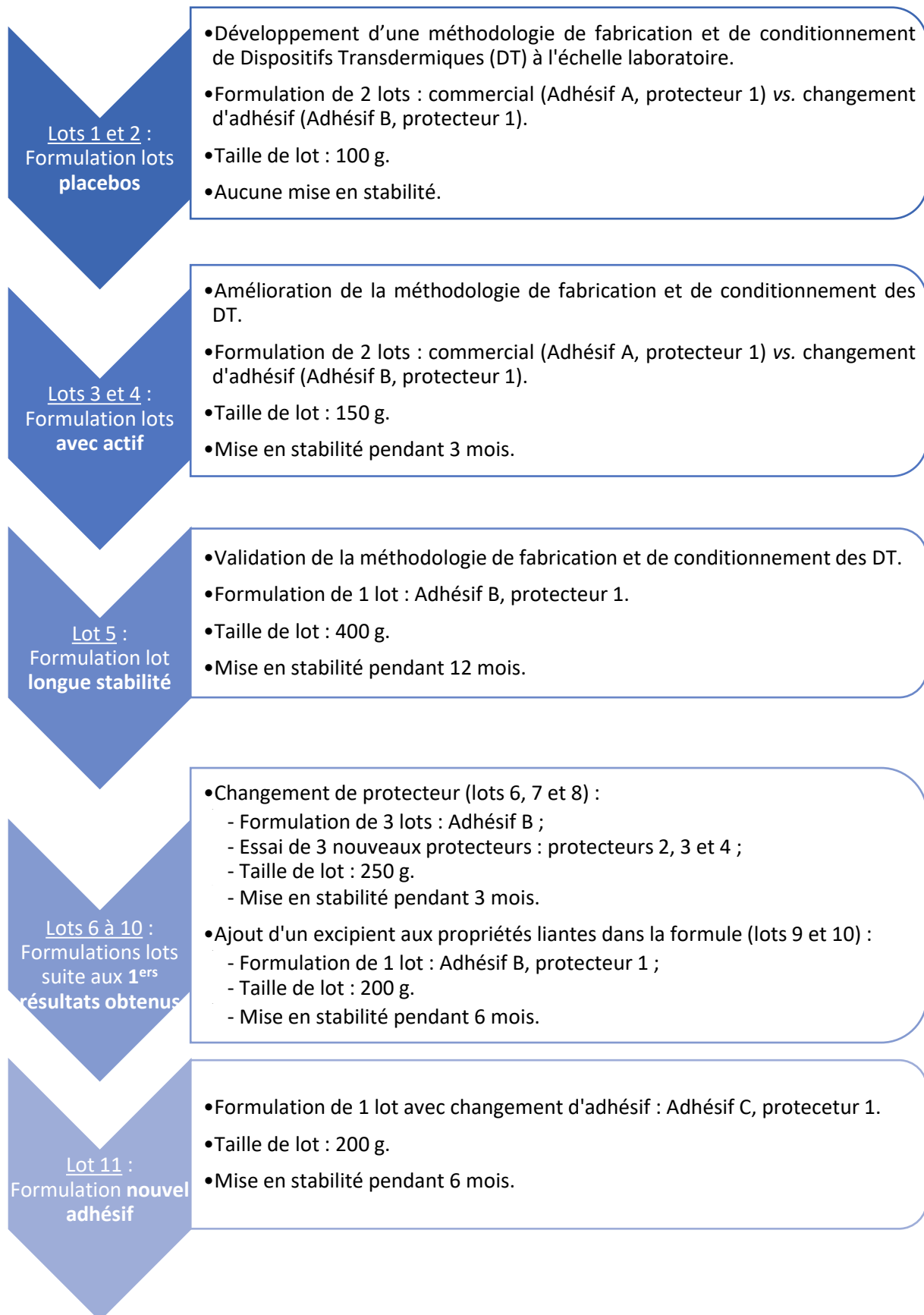


Figure 24 : Projet de PLM sur un DT matriciel à adhésif actif monobloc : chronologie des lots de formulation fabriqués.



Dans un premier temps, deux premiers mélanges (lots 1 et 2) sont effectués sans principe actif avec pour objectifs de :

- Commencer à mettre en place une méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT au sein du laboratoire de formulation galénique de l'entreprise ;
- Réaliser une comparaison entre les patchs obtenus à partir de la formule du produit commercial et ceux basés sur une nouvelle formule constituée d'un nouvel adhésif, l'Adhésif B.

A partir des résultats visuels satisfaisants sur les lots 1 et 2 et l'obtention de patchs placebos avec la méthode de fabrication et de conditionnement mise en place, nous passons à des lots comportant le principe actif.

Dans un second temps, nous fabriquons deux autres lots (lots 3 et 4), avec actif cette fois ci, dans l'optique :

- De générer de premiers résultats bruts sur le lot reprenant la formule du produit commercial (avec l'Adhésif A) et sur celui possédant la nouvelle contenant l'Adhésif B. De cette manière, il est également possible de comparer ces résultats entre eux.
- D'améliorer et de potentiellement valider notre méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT à l'échelle laboratoire. Cette validation de méthode est effective si les résultats du lot reprenant la formule du produit commercial sont comparables à ceux habituellement obtenus à l'échelle industrielle.

Grâce aux premières données récoltées sur les lots 3 (formule du produit commercial avec l'Adhésif A) et 4 (formule avec modification de l'adhésif, l'Adhésif B), deux conclusions sont faites :

- Il est nécessaire d'améliorer notre méthode de fabrication et de conditionnement de timbres transdermiques à l'échelle laboratoire pour pouvoir la valider.
- L'Adhésif B en test possède de premiers résultats prometteurs et les essais sur celui-ci peuvent être poursuivis.

Dans un troisième temps, une reproduction à plus grande échelle du lot 4 est élaborée en raison de premiers résultats encourageants et afin de générer plus de données et de connaissances dans le temps (lot 5). Grâce à la réalisation de ce lot, la stabilité chimique du

produit, la cinétique de dégradation de l'actif, etc... peuvent être observées. Selon les résultats générés, il est possible, ou non, de valider par la suite la méthode de fabrication et de conditionnement des patchs à l'échelle laboratoire.

Dans un quatrième temps, cinq nouveaux lots sont faits en réponse aux difficultés rencontrées face aux premiers résultats des stabilités du lot 5 et afin de maîtriser les phénomènes apparus au cours du temps sur les patchs. Trois des cinq essais sont fabriqués à partir de protecteurs différents (protecteurs 2, 3 et 4 correspondants respectivement aux lots 6, 7 et 8). Les deux derniers lots consistent à ajouter un polymère aux propriétés liantes dans la formule, sans solubilisation préalable de celui-ci (lot 9) et avec solubilisation préalable (lot 10). L'idée de changement de liner est la première sélectionnée car l'entreprise a déjà rencontré un problème similaire et l'a solutionné en changeant de protecteur.

Dans un dernier temps, un lot est conçu pour mettre en avant un nouvel essai d'adhésif, l'Adhésif C (lot 11). Ce changement d'adhésif est fait en raison de résultats de stabilité sur le lot 5 se montrant hors spécifications vis-à-vis du produit commercial.

### 3.3.2 Matériels et méthodes

#### 3.3.2.1 *Matières utilisées*

Pour fabriquer les dispositifs transdermiques, plusieurs matières sont employées et testées :

- Un conditionnement primaire (packaging), constitué d'un complexe de papier, d'adhésif et de polyester.
- Une couche externe imperméable (backing) composée d'un film de polyéthylène téréphtalate ;
- Des protecteurs (liners), fabriqués à partir d'un film de polyéthylène téréphtalate recouvert sur l'une des faces, soit de silicone (protecteur 1), soit de fluorosilicone (protecteurs 2, 3 et 4).

La différence entre ces trois derniers liners repose sur deux propriétés, à savoir le « *release liner* » et l'épaisseur du film. La première propriété est la force exercée pour retirer la masse adhésive du protecteur sur une distance définie : plus cette force est importante, plus il est compliqué de retirer la masse adhésive du film de protection. Inversement, plus celle-ci est

faible, plus il est aisé de retirer cette masse du film. Les caractéristiques différenciant les liners testés sont indiquées dans le Tableau 4 ci-dessous. Ce tableau prend comme référence le protecteur 1, matière employée actuellement dans le produit commercial.

Tableau 4 : Comparaison des protecteurs utilisés à la fabrication des lots de formulation.

Protecteur	1	2	3	4
Release liner (N/mm)	$\alpha$	$\times 2 \alpha$	$/ 2 \alpha$	$\times 5 \alpha$
Epaisseur ( $\mu\text{m}$ )	$\beta$	$\beta$	$/ 1,5 \beta$	$\beta$

La couche matricielle polymérique active située entre le backing et le liner renferme, quant à elle, plusieurs composés dont :

- Un principe actif, mortel par contact cutané, par inhalation et en cas d'ingestion. Il est également, photosensible, s'oxyde facilement et est extrêmement volatil ;
- Un polymère, sous forme poudre, de type copolymère acrylate/méthacrylate ;
- Un adhésif, sous forme liquide, de type copolymère acrylates et nommé « Adhésif A » par la suite.

Au cours de l'étude, deux autres adhésifs de type copolymère acrylates sont testés. Les différences entre chacun d'entre eux reposent sur leur viscosité, les solvants les composant et leur taux associé. Les caractéristiques différenciant les adhésifs testés sont indiquées dans le Tableau 5 ci-dessous. Ce tableau prend comme référence l'Adhésif A, matière employée actuellement dans le produit commercial.

Tableau 5 : Comparaison des adhésifs utilisés à la fabrication des lots de formulation.

Adhésif	A	B	C
Viscosité (cP)	$\alpha$	$\times 2,2 \alpha$	$\times 1,3 \alpha$
Solvants (%)	$\beta$	$/ 0,9 \beta$	$\times 1,2 \beta$

Enfin, en réaction à certains résultats obtenus, nous utilisons un polymère aux propriétés liantes ainsi qu'un solvant dérivé de l'alcool et de qualité analytique.

### 3.3.2.2 Méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT

Toute la méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT mise en place au sein du laboratoire de formulation galénique est décrite dans les étapes suivantes de cette partie (Figure 25).

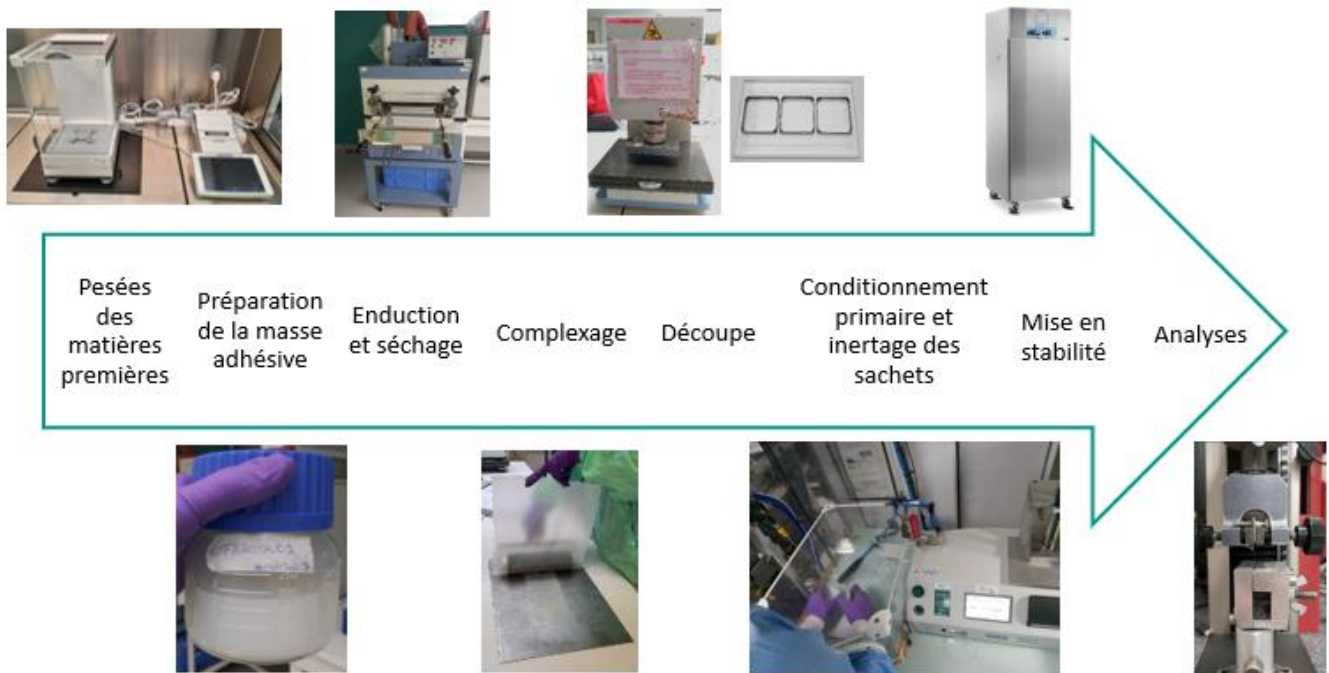


Figure 25 : Méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT mise en place au laboratoire de formulation galénique au cours de l'année.

#### 3.3.2.2.1 Pesées des matières premières et préparation de la masse adhésive

Afin de préparer la masse adhésive, les matières sont dans un premier temps, pesées. La seconde étape consiste à les mélanger dans un contenant adapté, dans un ordre précis et pendant des périodes définies.

Le mélange est fabriqué de façon à minimiser les risques :

- D'évaporation de l'actif et des solvants contenus dans les adhésifs utilisés ;
- D'oxydation et de photosensibilisation de l'actif.

Une fois le processus d'agitation terminé, la troisième étape consiste au dégazage (ou débullage) du mélange homogène obtenu à l'abri de la lumière et pendant des paramètres de temps et de pression donnés.

Enfin, le mélange est inerté à l'aide d'un gaz inerte (azote) puis réservé jusqu'à son enduction. Le temps de conservation du mélange est limité dans le temps, il faut donc l'enduire le plus rapidement possible.

#### *3.3.2.2.2 Enduction, séchage et complexage*

Le procédé d'enduction et de séchage se fait à l'aide d'un équipement semi-automatique d'échelle laboratoire sur lequel viennent être renseignés les paramètres de vitesse d'enduction, de température, de temps de séchage ainsi que de soufflerie désirés. Une fois ces informations données, l'appareil démarre et préchauffe. La masse est ensuite placée, enduite et séchée. Cet équipement semi-automatique possède une capacité d'enduction d'une « planche » d'environ 30 x 28 cm après l'autre.

L'étape de complexage vient après celle de séchage. Elle est réalisée manuellement à partir d'un rouleau de taille et poids réglementés. Au cours de l'étude, deux rouleaux d'essai sont utilisés :

- Un premier : Type FINAT de 2 kg et 50 mm de large ;
- Un deuxième : D'environ 2 kg et 220 mm de large (essayé dans le but de se rapprocher au plus près possible de la taille de la planche à complexer).

#### *3.3.2.2.3 Découpe, inertage et conditionnement primaire*

Une fois la planche complexée, elle est découpée. A notre échelle, c'est-à-dire, laboratoire, une presse manuelle à air comprimé montée d'un emporte-pièce d'une taille définie au préalable est utilisée pour individualiser les DT.

Après l'individualisation des patchs, ces derniers sont placés manuellement dans leur conditionnement primaire respectif.

Les conditionnements primaires employés au cours de cette étude sont de petits sachets. Pour notre besoin, ils sont fabriqués à partir de deux bobines que nous passons dans un équipement d'échelle semi-industrielle. Cet équipement permet d'obtenir des packagings individuels d'une taille déterminée. Uniquement trois des quatre côtés des sachets sont thermosoudés, le quatrième côté restant ouvert dans le but d'y glisser le patch par la suite.

Les DT conditionnés sont ensuite inertés à l'azote et thermoscellés sur leur quatrième côté, les protégeant ainsi de l'environnement extérieur. Deux méthodes d'inertage sont testées :

- Une première utilise une soufflette reliée à un apport d'azote. Le bec de la soufflette est rentré dans le conditionnement primaire puis retiré après quelques secondes pour thermosouder le quatrième côté du packaging.
- Une deuxième permet d'être plus répétable sur la quantité d'azote mise dans les sachets. Elle consiste à placer les packagings dans une enceinte close bombardée d'azote. Après quelques minutes, les sachets sont sortis et immédiatement thermosoudés.

#### *3.3.2.2.4 Mise en stabilité et analyses*

Plusieurs contrôles sont réalisés sur le DT en cours de production mais également sur le produit fini.

Lors du procédé d'enduction à l'échelle laboratoire, nous nous assurons d'un grammage optimal et dans les spécifications requises. Pour cela, des prélèvements sont réalisés et sont pesés pour en calculer la quantité de matière enduite par rapport à une surface de découpe définie. Selon les résultats de grammage obtenus, les paramètres d'enduction sont, ou non, modifiés pour se rapprocher de la valeur cible fixée.

Une fois le procédé de fabrication terminé et les produits finis obtenus, ces derniers sont donnés au laboratoire d'analyses. Ce service prend en charge la suite des contrôles à faire sur les patchs selon un plan de stabilité défini (Annexe 6). Ce plan de stabilité fait référence à plusieurs éléments :

- Le temps et les conditions de mise en stabilité ;
- Les analyses à pratiquer et à quelle échéance de stabilité ;
- Le nombre de patchs à utiliser pour chacune des analyses ;
- Etc...

Selon l'ICH Q1A (R2) sur les essais de stabilité de nouvelles substances médicamenteuses et de nouveaux produits pharmaceutiques, la qualité d'un produit pharmaceutique varie en fonction du temps et sous l'effet de divers facteurs environnementaux (température et Humidité Relative (HR)). De plus, les conditions de stockage et la durée des études doivent

être suffisantes pour couvrir le stockage, l'expédition et l'utilisation ultérieure du produit [71], [72].

Généralement, les trois conditions de stockage suivantes peuvent être utilisées :

- 25°C/60%HR : Il s'agit des conditions de stockage de longue durée. Elles permettent de définir la date de péremption du produit. En principe, les fréquences de prélèvements sur ce type de conditions sont T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24 et T36 mois.
- 30°C/65%HR : Ce sont les conditions de stockage intermédiaires pouvant être utilisées pour augmenter modérément la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'un principe actif. Des prélèvements à T0, T3, T6, T9 et T12 mois sont en règle générale réalisés.
- 40°C/75%HR : Cette enceinte place les produits dans des conditions de stockage de dégradation accélérée. Elle sert à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'un principe actif. Les échéances de prélèvements dans ces conditions sont généralement T0, T3 et T6 mois pour rester compatible avec les mécanismes mis en jeu lors d'une conservation normale.

D'autres conditions que celles précédemment citées peuvent être exploitées si elles sont justifiées. Par exemple, pour les substances nécessitant un stockage dans un réfrigérateur, les études sur le long terme doivent être faites à 5°C et celles en conditions accélérées, à 25°C/60%HR.

Pour cette étude, les deux enceintes « extrêmes » généralement utilisées et présentées ci-dessus sont adoptées (25°C/60%HR et 40°C/75%HR). Les durées de mise en stabilité varient entre 0 et 12 mois pour l'enceinte aux conditions longue durée et entre 0 et 6 mois pour celle aux conditions accélérées. Les analyses réalisées sur les DT consistent, quant à elles, aux contrôles de plusieurs éléments (lot-dépendant) :

- L'aspect global ;
- La présence de fluage ;
- Le dosage en principe actif ;
- Le dosage en impuretés ;
- Le dosage en solvants résiduels ;
- La dissolution ;
- Les tests physiques d'adhésion (adhésion instantanée et anti-adhérence).

Les lots 3 et 4 sont mis en stabilité pendant 3 mois dans une enceinte climatique à 40°C/75%HR. Des analyses aux échéances de T0 et T3 mois sur les dosages en principe actif et des produits de dégradation sont réalisées. De plus, pour obtenir des données supplémentaires, une demande sur ces mêmes lots est réalisée pour effectuer une dissolution et des tests physiques d'adhésion (tack et anti-adhérence) à T3 mois.

Le lot 5 est mis en stabilité pendant 12 mois dans deux enceintes climatiques distinctes : 25°C/60%HR et 40°C/75%HR. Dans la première, les DT sont placés pour une durée maximale de 12 mois. Dans la seconde, ils y sont mis pour une durée maximale de 6 mois.

Sur ces lots, sont faits, aux échéances T0, T1, T3, T6 et T12 mois, des analyses : d'apparence, de fluage, de dosages en principe actif et en produits de dégradation, de dissolution, de tack à la sonde et d'anti-adhérence. Les solvants résiduels sont également dosés à T0 mois uniquement.

Concernant les lots 6, 7 et 8, une stabilité sur 6 mois à 40°C/75%HR est faite avec analyses d'apparence, de fluage, de tack et d'anti-adhérence à T0, T1, T3 et T6 mois.

Les lots 10 et 11 sont, quant à eux, mis en enceinte pendant 6 mois dans les deux enceintes climatiques précédemment citées avec analyses : d'apparence, de fluage, de dosages en principe actif et en produits de dégradation à T0, T1, T3 et T6 mois. Également, des essais de dissolution, de tack et d'anti-adhérence sont effectués à ces mêmes fréquences. Un dosage en solvants résiduels est aussi demandé à T0 mois exclusivement.

Enfin, concernant les lots 1, 2 et 9, ils ne sont, ni mis en stabilité, ni analysés. Aucune donnée brute n'est donc générée sur ces lots.

### 3.3.3 Résultats

Les résultats des analyses effectuées sur les lots fabriqués au cours de l'année sont indiqués en Annexes 7 à 14.

#### 3.3.3.1 Lots 1 et 2

Ces lots placebos ne comportent pas de données brutes exploitables car ils ne sont, ni mis en stabilité, ni analysés. Leur conception a pour objectif de commencer à mettre en place une méthodologie spécifique pour la fabrication et le conditionnement de DT à base d'un principe actif mortel par contact cutané, par inhalation et en cas d'ingestion.



### 3.3.3.2 Lots 3 et 4

Les lots 3 et 4 sont réalisés dans le but d'améliorer et de potentiellement valider la méthodologie de fabrication et de conditionnement des DT. Dans ces lots, il est ajouté le principe actif permettant, pour le lot 3, de reproduire la formule du produit commercial à l'échelle laboratoire et, pour le lot 4, de tester une première alternative d'adhésif, l'Adhésif B. Les résultats du lot 4 peuvent ainsi être comparés au lot 3.

La réalisation du lot 3 est capital, car grâce aux résultats qui lui sont associés, il est possible, ou non, de valider notre méthode de fabrication et de conditionnement. Si les résultats sont sensiblement identiques à ceux retrouvés lors de la fabrication sur les lignes de production à grande échelle, la méthodologie est validée. Le cas échéant, elle doit être améliorée pour reproduire des conditions s'en approchant.

Une fois fabriqués et conditionnés, ces deux lots sont mis en stabilité pendant 3 mois dans une enceinte climatique à 40°C/75%HR (Annexes 6a à 14). Les résultats des trois mois de stabilité sont disponibles et décrits ci-dessous.

A T0 mois, le dosage en actif des deux lots est légèrement supérieur aux normes du produit commercial. Cette teneur chute au cours du temps pour être, à T3 mois, dans les spécifications pour le lot 3 et en dessous de celles-ci pour le lot 4.

Concernant le dosage en produits de dégradation, celui-ci est conforme à T0 mois pour les deux lots et s'accroît de manière importante au cours du temps pour atteindre des valeurs au-delà de la norme du produit commercial. Cette nette hausse peut expliquer une dégradation du produit avec le temps, et plus particulièrement une oxydation prématurée de l'actif corrélée à un mauvais inertage des sachets.

La dissolution, quant à elle, montre que le principe actif est libéré légèrement plus rapidement pour le lot 3 en comparaison avec les données du produit commercial et beaucoup plus rapidement pour le lot 4, que cela soit à T0 ou T3 mois. En effet, on observe des résultats conformes sur les prélèvements 1 à 3 mais la libération augmente ensuite pour se trouver au-delà des spécifications au prélèvement 4. Ce phénomène peut s'expliquer par le cumul de trois éléments. Le premier est la perte de polymère de rétention de l'actif au cours du procédé de pesées. Le deuxième suppose que nous avons surdosé en actif nos lots par rapport au produit commercial (du fait d'une utilisation d'équipements différents entre le laboratoire et les lignes industrielles de production). Le dernier suggère que l'adhésif joue un rôle dans la rétention de

l'actif et que l'Adhésif B testé ne possède pas, ou pas assez, cette propriété de rétention en comparaison avec l'Adhésif A de la formule du produit commercial.

Concernant les tests physiques, ceux-ci sont exclusivement faits à T3 mois. Les essais de tack à la sonde sont bons pour les deux lots fabriqués, signifiant que l'adhésion instantanée du patch est en adéquation avec ce qui est obtenu pour le patch commercial. Pour les essais d'anti-adhérence, ils sont conformes pour le lot 3 mais sont supérieurs aux normes pour le lot 4. Pour ce dernier lot contenant l'Adhésif B en test, il faut donc une force plus importante pour retirer le liner des DT par rapport au produit commercial. Ce phénomène peut induire des problèmes de décomplexage des patchs et de potentielles réclamations de patients.

Ces premiers résultats sont globalement encourageants. Quelques-uns d'entre eux sont au-delà des spécifications du produit commercial. Par exemple, le dosage en actif à T0 mois. Cependant, cela n'est pas alarmant mais désiré. En effet, nous prenons en considération dans notre formule, le fait que notre mélange peut subir une transposition industrielle et passer d'équipements à échelle laboratoire à de longs tunnels d'enduction et de séchage, évaporant l'actif et les solvants de manière plus importante qu'à notre échelle laboratoire. Nous anticipons donc cette étape. Malgré ces données prometteuses, nous ne pouvons valider notre méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT. En effet, il est nécessaire d'améliorer la manière d'inertiser les sachets dans le but de limiter la présence des impuretés retrouvées.

#### *3.3.3.3 Lot 5*

Le lot 5 est réalisé en réponse aux premiers résultats encourageants du lot 4. Ce lot est une reproduction à plus grande échelle du lot 4 (passage d'un mélange de 150 g à 400 g). Il est fabriqué dans l'optique de pouvoir disposer d'une quantité suffisante de patchs à mettre en stabilité sur une période de 12 mois, dans deux enceintes climatiques : 25°C/60%HR et 40°C/75%HR (Annexe 6b) et, afin de générer plus de données et de connaissances sur l'Adhésif B dans le temps. Il sera, par exemple, possible d'observer la stabilité chimique du produit et la cinétique de dégradation de l'actif. De plus, sur ce lot, la méthode d'inertage des sachets est modifiée. Ce changement vise à réduire la présence des impuretés au cours du temps, et ainsi d'améliorer et de valider notre méthodologie de fabrication et de conditionnement de patchs à l'échelle laboratoire.

A ce jour, sur ce lot, nous disposons des résultats d'analyses à T0, T1 et T3 mois (Annexes 7 à 14). Ceux-ci sont décrits ci-dessous.

A T0 et T1 mois, l'apparence des patchs relate d'une couleur et d'une taille conformes par rapport aux spécifications du produit commercial. De plus, il est observé une couche adhésive uniforme et la présence d'un protecteur transparent mais difficilement retirable. Un léger fluage, semblant s'accroître à T1 mois est également visualisé. Concernant les dosages en principe actif et en impuretés, ceux-ci sont bons et en accord avec le produit sur le marché. Le changement de méthode d'inertage des sachets semble avoir réduit la présence des produits de dégradation, validant ainsi notre méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT à l'échelle laboratoire. Par ailleurs, nous constatons les mêmes résultats que pour le lot 4 sur les essais de dissolution (libération précoce de l'actif par rapport au produit commercial), de tack à la sonde (conforme) et d'anti-adhérence (supérieur aux normes fixées). Un dosage en solvant résiduel a également été réalisé pour ce lot et met en avant l'un des solvants, étant présent en quantité supérieure à la norme fixée. Cependant, comme expliqué précédemment pour le lot 4, ce résultat n'est pas inquiétant.

A T3 mois, une évolution de la coloration du patch est visualisée. Ce changement de couleur peut indiquer une dégradation du produit, notamment une oxydation du principe actif. Il est possible de confirmer cette altération par la réalisation d'un dosage en impuretés. Si celles-ci sont en hausse, cela coïncide avec la dégradation de l'actif. Cependant, les résultats de dosages en impuretés à T3 mois ne sont pas disponibles en raison d'un problème analytique au laboratoire d'analyses. Par ailleurs, tout comme à T0 et T1 mois, le décomplexage du patch est difficile et un fluage, s'accroissant dans le temps, est observé. Concernant le dosage en actif, celui-ci est conforme à 25°C/60%HR mais ne l'est plus dans les conditions de stabilités accélérées (dosage inférieur aux spécifications du produit commercial). La dissolution, quant à elle, fait état du même phénomène que précédemment observé à 25°C/60%HR. Cependant, à 40°C/75%HR, celle-ci est dans les normes espérées jusqu'au dernier prélèvement où, le taux d'actif libéré est insuffisant par rapport aux spécifications du produit commercial. Enfin, à propos des tests physiques d'adhésion, les résultats de tack à la sonde et d'anti-adhérence ne se pas modifiés et se trouvent encore, respectivement, dans les normes requises et en dehors de celles-ci.

Les résultats à T3 mois obtenus sur la formule avec changement d'adhésif (Adhésif B) sont insatisfaisants. Des problèmes de fluage, de décomplexage et de cohésion de la masse sont observés avec ce nouvel Adhésif B. Cependant, nous réussissons à valider notre méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT à l'échelle laboratoire.

Quatre nouveaux lots sont réalisés par la suite pour essayer de maîtriser ces phénomènes. La première stratégie vise à modifier le protecteur en testant trois nouvelles références (protecteurs 2, 3 et 4) possédant un revêtement fluorosiliconé (lots 6, 7 et 8). Ce type de revêtement possède une tension de surface inférieure au revêtement siliconé, nous permettant d'espérer que les événements indésirables présentés ci-dessus seront contenus. La deuxième stratégie mise en place pour contrecarrer ces éléments et décrite dans les lots 9 et 10 est d'ajouter un excipient aux propriétés liantes.

#### *3.3.3.4 Lot 6*

Ce lot met en avant un nouvel essai de liner à revêtement fluorosiliconé (protecteur 2). Il a été réalisé dans le but de maîtriser les problèmes observés sur les lots fabriqués à partir du nouvel Adhésif B en test : fluage important, décomplexage compliqué et problèmes de cohésion de la masse adhésive. Également, sur ce lot 6, nous testons plusieurs réglages sur l'équipement semi-automatique nous servant à enduire et sécher les planches formant les futurs DT. Des changements de vitesse d'enduction et de position de la soufflerie sont expérimentés dans le but d'optimiser la méthode de fabrication et de limiter la présence de bulles sur les enductions :

- Condition 1 (C1) : soufflerie orientée de bas en haut, vitesse d'enduction à  $\alpha$  m/min ;
- Condition 2 (C2) : soufflerie orientée de bas en haut, vitesse d'enduction à  $\beta$  m/min, soit réduite de 5 fois par rapport à la condition 1 ;
- Condition 3 (C3) : soufflerie orientée équitablement vers le haut et le bas, vitesse d'enduction à  $\alpha$  m/min.

Le lot 6 est mis en stabilité à 40°C/75%HR pendant 6 mois (Annexe 6c). Les résultats à T0, T1 et T3 mois sont disponibles (Annexes 7 à 14) et présentés ci-dessous.

Quelle que soit l'échéance de stabilité, l'apparence des DT est similaire sur les trois conditions testées, à savoir, coloration et taille conformes vis-à-vis du produit commercial, présence de bulles (petites pour C1 et plus importantes pour C2 et C3), décomplexage très compliqué avec

une masse adhésive restant en quasi-totalité sur le protecteur ou étant scindée en deux entre le backing et le liner.

Concernant le fluage, celui-ci est dans les normes exigées par le produit commercial à T0 mois pour C1 et C3 mais s'accroît et devient important avec le temps. Pour C2, ce phénomène est élevé dès T0 mois et évolue rapidement avec le temps.

Les résultats de tack sont, quant à eux, bons à T0 mois pour toutes les conditions mais l'adhésion instantanée chute drastiquement pour se trouver en dessous des spécifications du produit commercial avec le temps.

Enfin, les résultats d'anti-adhérence sont, dès T0 mois, en dessous des normes exigées pour C1, conformes pour C2 et C3 mais passent ensuite sous les normes du produit commercial.

Nous obtenons donc des résultats relativement insatisfaisants avec ce protecteur. De plus, nous constatons que les changements de paramètres sur l'équipement ne semblent pas avoir eu de gros impact sur les résultats obtenus. Nous écartons ce protecteur 2 pour en essayer un nouveau (protecteur 3) tout en continuant de tester les trois conditions de soufflerie et de vitesse d'enduction (lot 7).

#### *3.3.3.5 Lot 7*

Les mêmes conditions et analyses que le lot 6 sont présentées ci-dessous. Seul le protecteur change (protecteur 3).

À la suite d'un problème analytique au laboratoire d'analyses, les résultats à T0 mois sur l'apparence ne sont pas disponibles. Nous possédons cependant ceux à T1 et T3 mois. Sur ces derniers, nous observons des résultats relativement identiques pour toutes les conditions testées, à savoir : une coloration et une taille conformes des patchs par rapport aux normes du produit commercial, un décomplexage aisé et la présence de quelques bulles (de taille importante pour C1 et C2 et aucune pour C3) sur la masse adhésive.

Concernant le fluage, celui-ci est dans les spécifications requises pour C1 et C3 à T0 mois puis le phénomène s'accroît avec le temps pour dépasser ces normes. Pour C2, le fluage est important et dépasse les normes exigées du produit commercial dès T0 mois.

Les analyses de tack et d'anti-adhérence sont, quant à elles, toutes conformes quelle que soit l'échéance de stabilité et la condition testée. L'adhésion instantanée des patchs et la force

avec laquelle le protecteur est retiré sont donc bonnes quels que soit les paramètres de soufflerie ou de vitesse d'enduction.

Les résultats obtenus sur ce protecteur 3 sont prometteurs, seule la présence d'un fluage important est mise en avant et ne nous satisfait pas. Il aurait été intéressant d'exploiter ultérieurement ce nouveau liner, cependant, après étude du coût de la matière avec le service Achats, ce dernier est écarté. Un dernier protecteur (protecteur 4) est testé par la suite pour tenter de maîtriser les événements non désirés précédemment cités (lot 8).

#### *3.3.3.6 Lot 8*

Les mêmes conditions et analyses que les lots 6 et 7 sont présentées ci-dessous. Seul le protecteur change (protecteur 4).

À la suite d'un problème analytique au laboratoire d'analyses, les résultats à T0 mois sur l'apparence ne sont pas disponibles. Nous possédons cependant ceux à T1 et T3 mois. Ils sont similaires sur les trois conditions testées, à savoir, une coloration et une taille conformes vis-à-vis du produit commercial, la présence de bulles (de tailles importantes pour C1 et C2 et plus petites pour C3), un décomplexage très compliqué avec une masse adhésive restant en quasi-totalité sur le protecteur ou étant scindée en deux entre le backing et le liner.

Il est noté un léger fluage de tous les DT à T0 mois, mais dans les spécifications du produit commercial pour C1 et C3 et au-delà de celles-ci pour C3. Ce phénomène s'accroît progressivement au cours du temps pour se retrouver au-dessus des normes fixées pour toutes les conditions.

Les essais de tack sont quant à eux, conformes à T0 mois pour toutes les conditions puis la force d'adhésion instantanée du patch chute drastiquement à T1 mois pour figurer au-dessus des spécifications du produit commercial.

Enfin, les tests d'anti-adhérence sont conformes à T0 mois pour toutes les conditions puis la force exercée pour retirer le protecteur augmente à T1 mois en restant dans les normes du produit commercial pour C1 et C3 mais franchit celles-ci pour C2. Les résultats d'anti-adhérence pour les trois conditions testées sont au-dessus des spécifications requises à T3 mois.

À la suite des résultats globalement insatisfaisants obtenus sur ce lot 8, plusieurs conclusions sont faites. Dans un premier temps, nous modifions la vitesse d'enduction en passant de  $\alpha$

m/min à  $\beta$  m/min car à plus faible vitesse, nous rencontrons moins de problème de bulles sur les planches enduites. Dans un second temps, nous décidons de ne pas aller plus loin avec ce protecteur 4 et d'essayer une autre stratégie pour parvenir à contrôler les problèmes rencontrés, notamment celui sur le fluage. Les lots 9 et 10 présentés ci-après introduisent cette nouvelle stratégie et décrivent les résultats associés.

Par ailleurs, en concertation avec le service Achats, il a été décidé de ne pas continuer dans la recherche de protecteur alternatif en raison d'un coût relativement bas et imbattable sur la matière que nous disposons à l'heure actuelle sur le produit commercial.

#### *3.3.3.7 Lot 9*

La lot 9 est fabriqué dans l'optique de maîtriser les problèmes de fluage rencontrés précédemment avec l'utilisation de l'Adhésif B.

Pour cela, un polymère aux propriétés liantes est ajouté à la formule. Dans un premier temps, des recherches bibliographiques ainsi que des essais préalables sont réalisés afin de savoir si le polymère choisi est chimiquement compatible et soluble dans notre masse adhésive. Cette substance doit donc être conciliable avec le principe actif, l'adhésif et le polymère de rétention de l'actif contenus dans la formule. Ces essais étant prometteurs et la masse semblant homogène, nous fabriquons dans un second temps un mélange à plus grande échelle (200 g).

Cependant, lors de la conception de ce lot et notamment lors du procédé d'enduction, nous constatons que le polymère n'est pas solubilisé. Un effet, un aspect « givré » est visualisé sur les planches enduites et des particules de l'excipient ajouté sont observées à l'œil nu. Les solvants compris dans l'adhésif B n'ont donc pas suffi à solubiliser ce polymère au sein de la masse adhésive. Aucune donnée brute n'est exploitable pour ce lot.

Un second essai est effectué par la suite avec ce même polymère. La stratégie est de le solubiliser avant incorporation à la masse adhésive, à l'aide d'un solvant dérivé de l'alcool (lot 10).

### 3.3.3.8 Lot 10

Dans ce lot, nous reproduisons la formule précédente (lot 9) en solubilisant, au préalable de son incorporation dans la masse, le polymère aux propriétés liantes. Afin de choisir le solvant compatible à l'actif, à l'Adhésif B, au polymère de rétention de l'actif mais également au polymère aux propriétés liantes, des recherches bibliographiques sont faites. La solubilisation du polymère est effectuée avec un solvant dérivé de l'alcool, présent initialement dans la formule chimique de l'Adhésif B.

L'objectif de ce lot, est, comme indiqué pour le lot 9, de parvenir à ralentir, voire de stopper le fluage de notre masse adhésive. Les échantillons sont mis en stabilité dans deux conditions climatiques distinctes : 25°C/60%HR et 40°C/75%HR pendant 6 mois (Annexe 6d). Les résultats à T0 et T1 mois sont disponibles (Annexes 7 à 14) et présentés ci-dessous.

A T0, l'apparence des patchs relate d'une couleur et d'une taille conformes par rapport aux spécifications du produit commercial. De plus, il est observé une couche adhésive uniforme et la présence d'un protecteur transparent mais difficilement retirable. Par ailleurs, la masse adhésive reste en partie sur le liner, donnant ainsi des résultats de dosages en actif inférieurs aux normes exigés par rapport au produit commercial. Un dosage en solvants résiduels est également fait. Celui-ci se trouve dans les normes requises. A T1 mois, les mêmes constats sont observés, excepté la coloration des patchs ayant évolué de manière significative. Ces résultats de couleur corroborent ceux sur le dosage des produits de dégradation, en hausse, et se retrouvant au-dessus des spécifications du lot commercial.

Concernant l'essai de dissolution, l'actif est libéré à nouveau, de manière plus rapide par rapport au produit commercial. Ce résultat coïncide avec ceux observés sur les autres lots contenant l'Adhésif B.

Les tests physiques d'adhésion sont, quant à eux, conformes vis-à-vis du produit commercial. Enfin, un fluage, relativement important dès T0 mois et se maintenant au même niveau à T1 mois est présent. Cela montre que l'ajout de ce polymère, dans les quantités utilisées, n'a pas permis de maîtriser ce phénomène.

L'ajout de ce polymère, dans les quantités employées, n'a pas permis de maîtriser le fluage de la masse adhésive. Pour le prochain lot, nous optons pour un changement d'adhésif (Adhésif C).



### 3.3.3.9 Lot 11

Ce nouveau et dernier lot fabriqué au cours de l'année met en test un nouvel adhésif, l'Adhésif C. Celui-ci est conçu à la suite des résultats insatisfaisants fournis par les lots contenant l'Adhésif B.

Les échantillons sont mis en stabilité dans deux conditions climatiques différentes : 25°C/60%HR et 40°C/75%HR pendant 6 mois (Annexe 6d). Seuls les résultats à T0 mois sont disponibles (Annexes 7 à 14) et indiqués ci-dessous.

A T0 mois, les patchs présentent une couleur et une taille conformes par rapport aux spécifications du produit commercial. De plus, ceux-ci montrent une couche adhésive uniforme et sont facilement décomplexables.

Par ailleurs, le profil de dissolution est dans les normes du produit commercial, signifiant que l'Adhésif C semble avoir une action de rétention de l'actif (ce qui paraît ne pas le cas pour l'Adhésif B). Cette action de rétention paraît même être légèrement plus importante par rapport à l'Adhésif A, employé dans le produit commercial.

En outre, le dosage en impuretés, l'évaluation de la présence de fluage et les tests physiques d'adhésion (tack et anti-adhérence) sont dans les normes exigées par le produit sur le marché. Enfin, nous retrouvons quelques solvants résiduels dans des quantités légèrement supérieures vis-à-vis des normes fixées. Cependant, comme expliqué en conclusion du lot 4, ces résultats ne sont pas alarmants. En effet, ils permettent d'envisager une potentielle transposition industrielle de la formule sur des lignes de production comportant de longs tunnels de séchage et évaporant de manière plus importante les solvants par rapport à nos équipements à échelle laboratoire.

### *3.3.3.10 Synthèse des résultats obtenus sur les deux adhésifs testés vis-à-vis du produit commercial*

Pour résumer les résultats obtenus sur les lots conçus à partir des deux adhésifs en test (B et C), nous prenons par la suite les résultats acquis sur le produit commercial fabriqué à l'échelle industrielle comme point de comparaison.

Pour rappel, le produit commercial contient l'Adhésif A. Il possède une couleur et une taille bien encadrées par des normes données dans son dossier d'AMM. De plus, celui-ci a une masse adhésive uniforme et la présence d'un protecteur transparent et facilement retirable. Par ailleurs, ce produit génère un très léger fluage, voire une absence de ce phénomène, noté selon un barème spécifique. Concernant les dosages en actif, produits de dégradation et solvants résiduels, ils sont aussi délimités par des spécifications produit distinctes. L'essai de dissolution est, quant à lui, basé sur la réalisation et l'analyse de sept prélèvements effectués au cours d'une durée délimitée par le document de référence. Enfin, les tests physiques d'adhésion doivent présenter des forces d'adhésion instantanée (tack à la sonde) relativement basses et des forces de décollement du protecteur (anti-adhérence) plus importantes que celles exercées pour les essais de tack. Ces deux essais sont, eux aussi, normés et dictés par le dossier d'AMM.

De manière générale, à T0 et T1 mois, les lots fabriqués avec l'Adhésif B respectent les normes du produit commercial sur son aspect global, à savoir, sa couleur, sa taille, l'uniformité de sa masse adhésive, la présence d'un protecteur transparent. Cependant, contrairement à ce dernier, les patchs générés à partir de l'Adhésif B sont difficilement décomplexables. A T3 mois, la couleur des DT s'accroît pour sortir des spécifications requises par le produit commercial. Également, à toutes les échéances de stabilité obtenues, un fluage relativement important est observé. A propos du dosage en produits de dégradation, celui-ci est conforme vis-à-vis du produit commercial. Les tests de tack et d'anti-adhérence le sont également à T0 mois, mais dépassent les limites fixées avec le temps.

Les résultats relatifs à l'essai de dissolution sont globalement non conformes par rapport au profil obtenu sur le produit commercial. La Figure 26 compare les trois profils de dissolution des patchs sur lesquels nous avons travaillé au cours de l'année. En abscisses sont présents les sept prélèvements effectués et en ordonnées, la dissolution du principe actif.

Les trois courbes présentent les profils de libération des timbres transdermiques et sont constitués de :

- L'Adhésif A : produit commercial de référence fabriqué à l'échelle industrielle ;
- L'Adhésif B : produit de comparaison testant un premier nouvel adhésif et fabriqué à l'échelle laboratoire ;
- L'Adhésif C : produit de comparaison testant un second nouvel adhésif et fabriqué à l'échelle laboratoire.

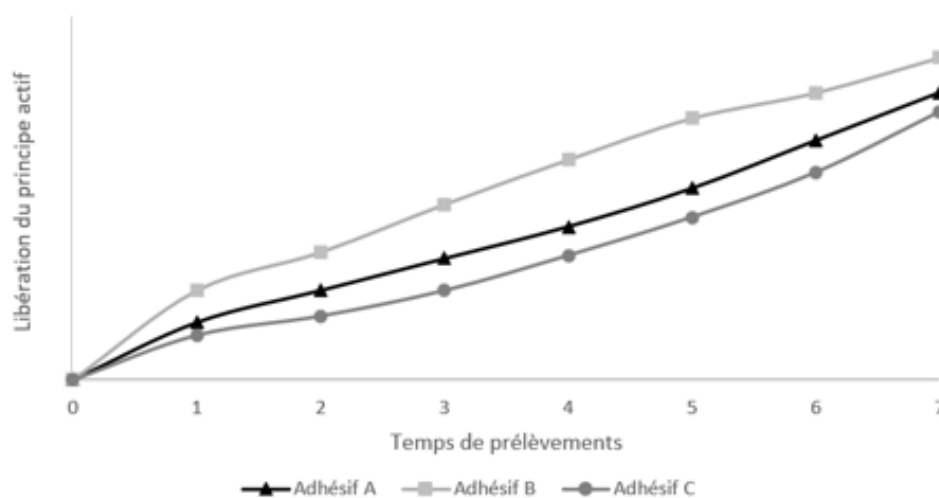


Figure 26 : Comparaison des profils de dissolution des dispositifs transdermiques contenant respectivement les Adhésifs A, B et C.

Sur cette Figure 26, les patches comportant l'Adhésif B testé ont un profil de dissolution de l'actif dans le milieu plus rapide que le produit commercial et plus importante. Nous pouvons suggérer que l'Adhésif B possède une action de rétention de l'actif moins importante que l'Adhésif A contenu dans le produit commercial.

Enfin, concernant les dosages en actif et en solvants résiduels, ceux-ci ne seront pas détaillés car, comme expliqué précédemment, une non-conformité des résultats récoltés sur ces essais n'est pas alarmante du fait d'une anticipation de la transposition industrielle de la formule sur des lignes de production.

Le dernier lot exécuté renferme le second adhésif en essai, l'Adhésif C. Ce dernier respecte tous les critères de conformité sur l'aspect global, la présence de fluage, le dosage en produits de dégradation, le profil de dissolution de l'actif et les tests physiques d'adhésion (tack et anti-adhérence). L'essai de dissolution, comme présenté sur la Figure 26, montre un profil de

libération de la molécule active légèrement inférieur au produit commercial. Cependant, les taux finaux d'actif récolté au cours du dernier prélèvement sont comparables entre les deux courbes. Ces résultats sont prometteurs mais laissent malgré tout percevoir des résultats hors spécifications. Il s'agit des dosages en principe actif et en solvants résiduels. Nonobstant, comme expliqué, ci-dessus, ces résultats ne sont pas un obstacle à la poursuite de l'exploitation de ce nouvel Adhésif C.

#### 3.3.4 Discussion

Une dizaine de lots ont été fabriqués au cours de l'année et présentent de premiers résultats prometteurs. Ils peuvent être interprétés de la manière qui suit.

Une évolution de la couleur des patchs relève en général d'une dégradation du produit avec le temps, notamment d'une oxydation du principe actif. La dégradation du produit peut également se visualiser par la hausse du dosage des impuretés.

La difficulté rencontrée face au décomplexage d'un patch montre que la force exercée pour retirer le protecteur d'un dispositif est trop importante. Ajouté à des problèmes de cohésion de masse, ces deux phénomènes ne sont pas désirés et peuvent mener à des réclamations de patients si le produit venait à être sur le marché. C'est notre cas sur les essais réalisés sur l'Adhésif B. Cela n'est pas rencontré sur les lots commerciaux fabriqués avec l'Adhésif A, ni sur ceux faits avec l'Adhésif C dernièrement testé.

Par ailleurs, un fluage important fait état de l'utilisation d'un adhésif ne disposant pas des caractéristiques physico-chimiques requises pour lier de manière efficiente la masse adhésive. C'est le cas avec l'Adhésif B. Cependant, nous ne rencontrons pas ce problème avec l'autre adhésif en test, l'Adhésif C. La présence de ce fluage n'est pas alarmante. En effet, au sein de l'entreprise, ce phénomène est connu à l'échelle industrielle et est contrôlé de différentes manières : changement de protecteur pour une des spécialités et embossage du protecteur autour de la masse adhésive pour un autre produit. A l'échelle laboratoire, nous n'avons pas essayé de mettre en place un système d'embossage du liner car ce paramètre process est maîtrisé par la société. Mais, nous avons testé différents liners.

Concernant l'essai de dissolution, lorsque que celui-ci relate d'une libération plus rapide de l'actif dans le milieu par rapport aux normes du produit commercial, cela peut signifier que

l'adhésif employé à une très faible action, voire une absence d'action sur la rétention de l'actif. C'est le cas pour l'Adhésif B. L'Adhésif C, quant à lui, présente une libération plus lente vis-à-vis du produit commercial, signifiant que son action de rétention de l'actif est légèrement supérieure à l'Adhésif A utilisé couramment.

Au sujet des tests physiques d'adhésion, si les tack à la sonde s'avèrent conformes, cela signifie que l'adhésion instantanée du patch est semblable au produit commercial. Si les anti-adhérences sont, quant à eux, dans la gamme recherchée, cela veut dire que la force exercée pour retirer le protecteur de la masse adhésive est similaire à celle appliquée sur le produit commercial. Ces deux essais sont en adéquation avec le produit commercial pour les lots contenant l'Adhésif C mais ne le sont pas pour ceux composés de l'Adhésif B.

Les résultats obtenus au cours de l'année sont à prendre avec précaution. En effet, nous ne disposons pas d'assez de recul pour le moment afin de réaliser de réelles conclusions sur les lots fabriqués. En effet, l'échéance de stabilité la plus avancée que nous avons obtenue est de 3 mois.

De plus, pour concevoir nos lots à l'échelle laboratoire, nous nous basons sur la formulation du produit commercial produit à l'échelle industrielle. Cependant, nous n'utilisons pas les mêmes équipements, que ce soit pour le procédé de fabrication du mélange, d'enduction, de séchage, de complexage ou d'inertage. L'impact de la divergence des équipements utilisés pour fabriquer les dispositifs à, par exemple, une influence sur les résultats de dosages. En effet, à l'échelle laboratoire, les procédés d'enduction et de séchage se font sur un équipement semi-automatique sur lequel une seule condition de température et de soufflerie peut être renseignée. A l'échelle industrielle, il est employé un équipement entièrement automatisé constitué de longs tunnels avec une hausse croissante de la température et de la force de soufflage. De ce fait, des écarts quant à la quantité de solvants et d'actif évaporés sont observés (évaporation plus importante sur les lignes de production industrielle). Un lot de formulation présentant des résultats de dosages au-dessus des spécifications du produit commercial ne serait donc pas alarmant, mais même profitable si la formule sélectionnée venait à passer sur à l'échelle industrielle. L'entreprise a déjà connu ce phénomène lors du premier transfert industriel du produit commercial. La formule avait dû repasser au stade formulation afin de surdoser l'actif pour palier à son évaporation importante.

### 3.3.5 Conclusion sur l'étude

De manière générale, les DT contenant l'Adhésif B sont très difficiles à décomplexer et génèrent des problèmes de cohésion de masse se visualisant par la présence d'un transfert de cette masse sur le protecteur. De plus, sur ces patches, un important phénomène de fluage est observé. Celui-ci est connu à l'échelle industrielle et est contrôlé de différentes manières au sein de l'entreprise : changement de protecteur et embossage de celui-ci autour de la masse adhésive. A l'échelle laboratoire, nous n'essayons pas de mettre en place un système d'embossage du liner car ce paramètre process est maîtrisé par la société. En revanche, nous tentons de contrecarrer la présence de fluage, avec une vision de galéniste, en essayant de nouveaux protecteurs. Ce changement permet d'obtenir des résultats satisfaisants sur les tests physiques avec le protecteur 3 (lot 7). Cependant, le phénomène de fluage reste omniprésent, même en y ajoutant un polymère aux propriétés liantes (lots 9 et 10). Concernant les dosages, ils tournent autour des valeurs cibles, ce qui prouve que notre méthode de fabrication à l'échelle laboratoire est valide, répétable à travers les lots fabriqués et est également aisément transférable à l'échelle industrielle. Enfin, le profil de dissolution de l'actif montre une libération précoce et en quantité supérieure par rapport aux résultats donnés sur le produit commercial.

A la suite des difficultés rencontrées sur les lots contenant l'Adhésif B, un autre adhésif est testé, l'Adhésif C. Celui-ci montre de premiers résultats assez prometteurs. En effet, les patches fabriqués à partir de cet adhésif sont facilement décomplexables, sans fluage, avec des tests physiques d'adhésion conformes vis-à-vis des normes du produit commercial. Il en est de même pour l'essai de dissolution, montrant que ce nouvel adhésif semble avoir une action de rétention de l'actif, même légèrement plus importante qu'avec l'Adhésif A employé dans le produit mis sur le marché. Cependant, quelques solvants résiduels sont présents en quantités supérieures aux normes fixées. Ces résultats ne sont pas alarmants car ils peuvent être maîtrisés lors d'un potentiel transfert industriel sur lignes de production.

Grâce au travail accompli au cours de l'année, une méthodologie de fabrication et de conditionnement de DT à l'échelle du laboratoire de formulation galénique de la société est désormais mise en place. Par ailleurs, afin de répondre à l'objectif principal de notre étude : « *trouver une alternative à l'adhésif employé dans la formule du produit commercial* », deux références d'adhésifs ont été testées et nous ont permis de générer de premières données

intéressantes. Malgré cela, les résultats obtenus sont à prendre avec précaution car, nous ne disposons pas, pour l'instant, de tous les résultats pour conclure de manière définitive sur les formulations testées.

Par ailleurs, des ajustements et nouveaux essais sont encore nécessaires à réaliser avant de proposer un réel changement d'adhésif. Sur l'Adhésif B, plusieurs pistes peuvent être explorées et approfondies afin d'essayer de limiter les différents phénomènes indésirables observés. Le fluage pourrait être amélioré en augmentant le ratio de polymère aux propriétés liantes ou en le remplaçant par une autre référence. Également, l'embossage du protecteur à l'échelle industrielle pourrait mener à minimiser le phénomène, voire le faire disparaître. Les problèmes de décomplexage et de cohésion de la masse adhésive peuvent, quant à eux, tenter d'être corrigés en utilisant une autre référence de liner, dans des prix pouvant concurrencer celui employé actuellement. Il est aussi envisageable de réaliser des variations sur les paramètres de séchage de la masse adhésive. Certains des changements proposés ci-avant peuvent aussi agir en faveur d'un ralentissement du profil de dissolution.

L'Adhésif C peut, quant à lui, être optimisé en accélérant légèrement son profil de dissolution. Pour cela, il est possible de jouer sur les ratios de matières affectant la rétention de la molécule active dans la formule (l'adhésif et le polymère de rétention de l'actif).

Enfin, de manière à engendrer plus de connaissances et de proposer un adhésif de remplacement convenable, il est prévu de tester d'autres adhésifs.

# CONCLUSION

La gestion du cycle de vie d'un produit, ou « *Product Lifecycle Management* » (PLM) est une stratégie mise en place par les industriels afin de favoriser l'innovation et l'amélioration continue au sein d'une entreprise. Elle est également synonyme de changement et se présente sous la forme d'un vecteur d'agilité opérationnelle important permettant à une industrie de se distinguer sur un marché hautement concurrentiel et en constante évolution.

Le dispositif transdermique est une forme galénique particulière et connaissant une forte croissance de son activité de R&D ces dernières années. Afin de se placer dans ce marché pharmaceutique tendu, les industriels se doivent d'innover et d'améliorer continuellement ces médicaments, tout en réduisant leurs coûts de revient associés.

C'est dans ce contexte que la partie expérimentale de ce travail, axée autour de l'étude du changement de matière première, l'adhésif de la formule, d'un dispositif transdermique de type matriciel à adhésif actif monobloc s'inscrit.

Au cours de l'étude exposée dans ce manuscrit de thèse, onze lots sont fabriqués à partir de deux références d'adhésifs (B et C) de type copolymère acrylates. Les premiers résultats présentés sont encourageants et permettent de générer de nombreuses données sur ces deux adhésifs testés. Cependant, il est tout de même noté quelques obstacles avec l'Adhésif B testé. En effet, il est rencontré des difficultés de décomplexage et de cohésion de la masse adhésive ainsi qu'un phénomène important de fluage et une dissolution plus lente du principe actif par rapport au produit de référence sur le marché. L'Adhésif C, quant à lui, présente de nombreux atouts mais aussi quelques différences par rapport au dispositif transdermique déjà commercialisé. En effet, il est par exemple observé une dissolution légèrement plus rapide par rapport à ce dernier. Ces premiers résultats récoltés sont prometteurs, cependant, des ajustements et nouveaux essais sont encore nécessaires avant de proposer un réel changement d'adhésif.

A partir de ces premiers tests sur de nouveaux adhésifs, les facteurs déclencheurs des projets de PLM de l'établissement pharmaceutique s'activent. Deux familles se dessinent : la première regroupe la définition de nouveaux buts stratégiques de l'entreprise adoptant un mode proactif pour faire face à la concurrence. Ainsi, l'industrie se lance sur de nouveaux marchés,



sur des produits plus complexes, elle passe d'un statut de fabricant de production à un statut de fabricant participant à la conception du produit. La deuxième famille regroupe les facteurs issus d'une adaptation de l'entreprise à son environnement. Elle s'adapte aux demandes de ses clients, aux réglementations pharmaceutiques, aux besoins des patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lierre Wigmore, « What is product lifecycle ? », *WhatIs.com*, décembre 2013. <https://www.techtarget.com/whatis/definition/product-lifecycle> (consulté le 8 août 2022).
- [2] Qualtrics, « Cycle de vie d'un produit : définition et phases », *Qualtrics*, 4 août 2022. <https://www.qualtrics.com/fr/gestion-de-l-experience/produit/cycle-vie-produit/> (consulté le 4 août 2022).
- [3] D. Bartlett et J. Twineham, « Product Life Cycle », in *Encyclopedia of Corporate Social Responsibility*, S. O. Idowu, N. Capaldi, L. Zu, et A. D. Gupta, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, p. 1914-1920. doi: 10.1007/978-3-642-28036-8\_56.
- [4] ANSM, « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication ». 26 novembre 2020. Consulté le: 20 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
- [5] VCL Solutions, « Battling Maturity in the Pharma Product Life Cycle », 2 décembre 2020. <https://vcl.solutions/insights/battling-maturity-in-the-pharma-product-life-cycle/> (consulté le 25 septembre 2022).
- [6] Leem, « Le développement préclinique ou la première évaluation », 21 juin 2006. <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation> (consulté le 8 août 2022).
- [7] Leem, « Recherche et développement », 7 octobre 2021. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement> (consulté le 2 août 2022).
- [8] Inserm, « Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) », *Inserm*, 9 août 2017. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/> (consulté le 23 septembre 2022).
- [9] V. Prajapati et H. Dureja, « Gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques », *J. Med. Mark.*, vol. 12, n° 3, p. 150-158, août 2012, doi: 10.1177/1745790412445292.
- [10] L. Tomas, « Le Product Lifecycle Management appliqué au marché pharmaceutique », *Sciences pharmaceutiques*, Joseph Fourier, Grenoble, 2012.
- [11] G. Tiene, « Lifecycle Management Strategies Can Uncover Hidden Value », *Pharma Manufacturing*, 8 mars 2017. Consulté le: 18 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2017/lifecycle-management-strategies-can-uncover-hidden-value/>
- [12] K. Eby, « Ultimate Product Life Cycle Management Guide », 21 juillet 2021. Consulté le: 19 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.smartsheet.com/product-life-cycle-management>
- [13] Global University Alliance, « Product Lifecycle Management », *Global University Alliance*, 26 mai 2022. <https://www.globaluniversityalliance.org/research/product-lifecycle-management/> (consulté le 25 septembre 2022).

- [14] E. Rudeck, « A Brief History of Product Lifecycle Management », 6 mars 2014. <https://www.concurrent-engineering.co.uk/Blog/bid/100180/A-Brief-History-of-Product-Lifecycle-Management> (consulté le 25 septembre 2022).
- [15] T. Segal, « Product Lifecycle Management (PLM) », *Investopedia*, 22 août 2021. <https://www.investopedia.com/terms/p/product-life-cycle-management.asp> (consulté le 25 septembre 2022).
- [16] S. Hering, B. Loretz, T. Friedli, C.-M. Lehr, et F. Stieneker, « Can lifecycle management safeguard innovation in the pharmaceutical industry? », *Drug Discov. Today*, vol. 23, n° 12, p. 1962-1973, déc. 2018, doi: 10.1016/j.drudis.2018.10.008.
- [17] European Medicines Agency, « ICH guideline Q12 : Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management », European Medicines Agency, EMA/CHMP/ICH/78332/2020, mars 2020. Consulté le: 14 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en.pdf)
- [18] S.P.Sethy, Tahseen Sameena, Prathima Patil, et K.Shailaja, « Product life cycle management in pharmaceuticals: a review », *PharmaTutor*, 10 novembre 2013. Consulté le: 20 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmatutor.org/articles/product-life-cycle-management-in-pharmaceuticals-review>
- [19] A3P Association, « ICH Q12 : Un vrai challenge pour de vraies opportunités », n° 64, 22 janvier 2020. Consulté le: 25 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2020/02/la-vague-64-a3p.pdf>
- [20] Research and Markets, « Pharmaceutical Lifecycle Management Strategies in 2017: Comprehensive Assessment of Strategies Being Implemented by Pharmaceutical Companies Around the World - Research and Markets », 5 mai 2017. <https://www.prnewswire.com/news-releases/pharmaceutical-lifecycle-management-strategies-in-2017-comprehensive-assessment-of-strategies-being-implemented-by-pharmaceutical-companies-around-the-world---research-and-markets-300452376.html> (consulté le 25 juin 2022).
- [21] B. Sherehiy, W. Karwowski, et J. Layer, « A Review of Enterprise Agility: Concepts, Frameworks, and Attributes », *Int. J. Ind. Ergon.*, vol. 37, p. 445-460, mai 2007, doi: 10.1016/j.ergon.2007.01.007.
- [22] M. Milhaud Pinel, « L'introduction de la gestion du cycle de vie produit dans les entreprises de sous-traitance comme vecteur d'agilité opérationnelle et de maîtrise du produit », phdthesis, Université de Grenoble, 2013. Consulté le: 17 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00852852>
- [23] Charles Sagnes, « Produits pharmaceutiques matures : Entre défis à relever et solutions à développer », *Alcimed*, 25 octobre 2019. <https://www.alcimed.com/fr/les-articles-d-alcim/produits-pharmaceutiques-matures/> (consulté le 25 juin 2022).
- [24] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, « ICH Official web site », *ich.org*. <https://www.ich.org/> (consulté le 6 juillet 2022).

- [25] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, « Members & Observers of ICH Association », août 2022. <https://www.ich.org/page/members-observers> (consulté le 1 août 2022).
- [26] European Medicines Agency, « ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system », European Medicines Agency, EMA/CHMP/ICH/214732/2007, sept. 2015. Consulté le: 6 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf)
- [27] J. Dubois, « La gestion réglementaire d'un changement industriel impactant le module 3 du dossier d'autorisation de mise sur le marché », Sciences pharmaceutiques, Lille, 2018. Consulté le: 17 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/126835085-These-pour-le-diplome-d-etat-de-docteur-en-pharmacie.html>
- [28] European Medicines Agency, « Quality by design », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design> (consulté le 17 juillet 2022).
- [29] F. Philippoz et R. Dennett, « Le “quality by design” : un guide pour débiter », *STP PHARMA Prat.*, vol. 22, n° 4, p. 8, juill. 2012.
- [30] European Medicines Agency, « ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development », European Medicines Agency, EMA/CHMP/ICH/167068/2004, juin 2017. Consulté le: 6 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
- [31] Aktehom Santé, « Quality by Design », *AKTEHOM*. <https://aktehom.com/expertises/quality-by-design/> (consulté le 17 juillet 2022).
- [32] Ministère de la Santé et de la Prévention, « Autorisation de mise sur le marché (AMM) », *solidarites-sante.gouv.fr*, 23 février 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm> (consulté le 17 juillet 2022).
- [33] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments », 25 mai 2021. <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments> (consulté le 17 juillet 2022).
- [34] Journal officiel de l'Union européenne, « Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 », Journal officiel de l'Union européenne, C 223/1, août 2013. Consulté le: 6 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN)

- [35] M. Daubé, « D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité », Université de Bordeaux, 2014. Consulté le: 17 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104900>
- [36] S. El Haimer, « La maîtrise des changements dans un site de production pharmaceutique », UHP - Université Henri Poincaré, 2008. Consulté le: 17 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732980>
- [37] A. Schumacher, « Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (Change Control) : Exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à Façon », UHP - Université Henri Poincaré, 2010. Consulté le: 9 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733089>
- [38] F. Paupier, « Management de projet : définition, méthode, phases, différence gestion de projet », 7 septembre 2022. <https://www.appvizer.fr/magazine/operations/gestion-de-projet/management-projet> (consulté le 9 octobre 2022).
- [39] Y. Bongiraud, « La qualification des locaux en industrie pharmaceutique. Application à une salle de production de classe mixte », Clermont Auvergne, 2021. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436324>
- [40] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Informations importantes à connaître sur les dispositifs transdermiques (patches) : Questions/Réponses pour les patients ». 2014. Consulté le: 30 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/90d75059fd7a044b2df9a86933302618.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90d75059fd7a044b2df9a86933302618.pdf)
- [41] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « Patches - Pharmacopée Européenne 10.8 ». juillet 2021. Consulté le: 2 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/1011F.htm>
- [42] J. Le, « Absorption des médicaments », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, juin 2022. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 8 novembre 2022).
- [43] G. Boccara, « Les patches dans la douleur aiguë », Service d'anesthésie et de réanimation Chirurgicale, hôpital Américain de Paris, Congrès SFAR sur l'évaluation et traitement de la douleur, 2012. Consulté le: 14 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les\\_patches\\_dans\\_la\\_douleur\\_aigue.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_patches_dans_la_douleur_aigue.pdf)
- [44] A. F. Wasilewski-Rasca et P. Bonnabry, « Systèmes thérapeutiques transdermiques : aspects pratiques chez le patient âgé », *Rev. Med. Suisse*, vol. 62, n° 2505, p. 2320, nov. 2004.
- [45] K. Ahmed Saeed AL-Japairai *et al.*, « Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery », *Int. J. Pharm.*, vol. 587, p. 119673, sept. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119673.
- [46] R. Kharat et R. S. Bathe, « A Comprehensive Review on: Transdermal drug delivery systems. », *Int. J. Biomed. Adv. Res.*, vol. 7, n° 4, Art. n° 4, avr. 2016, doi: 10.7439/ijbar.v7i4.3131.

- [47] Observatoire Liegeois de prevention et de concertation sur les drogues, « Usage détourné de médicaments - Les patchs morphiniques », février 2016. <https://docplayer.fr/16086551-Usage-detourne-de-medicaments.html> (consulté le 28 avril 2022).
- [48] Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, « Patchs : Structure et aspects pratiques », 8 février 2005. <https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/patchs.pdf> (consulté le 28 avril 2022).
- [49] P. Sozio, L. Cerasa, L. Marinelli, et A. Di Stefano, « Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease », *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 8, p. 361-8, août 2012, doi: 10.2147/NDT.S16089.
- [50] Aude Feurtet, « Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés », Sciences pharmaceutiques, Joseph Fourier, Grenoble, 2006.
- [51] J. Markarian, « Developing and Manufacturing Transdermal Patches », *Pharm. Technol.*, vol. 42, n° 12, p. 41-41, déc. 2018.
- [52] S. Lemaire, « Les médicaments transdermiques : étude de la toxicité cutanée d'un dispositif transdermique à base d'estradiol », Sciences pharmaceutiques, Joseph Fourier, Grenoble.
- [53] S. Nalamachu et J. Gudin, « Characteristics of Analgesic Patch Formulations », *J. Pain Res.*, vol. 13, p. 2343-2354, sept. 2020, doi: 10.2147/JPR.S270169.
- [54] M. N. Crepy, « Dermatitis de contact aux acrylates et méthacrylates », *Réf. En Santé Au Trav. INRS*, n° 156, p. 103-115, déc. 2018.
- [55] D. Tennstedt et J. M. Lachapelle, « Systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS). Risques cutanés », *Rev Fr Allergol*, vol. 38, n° 4, p. 379-384, 1998, doi: 10.1016/S0335-7457(98)80058-0.
- [56] Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique (CAPP), « Systèmes transdermiques (ou patchs) : Structure - Utilisation - Aspects pratiques », n° 18, 2002.
- [57] M. N. Pastore, Y. N. Kalia, M. Horstmann, et M. S. Roberts, « Transdermal patches: history, development and pharmacology », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 172, n° 9, p. 2179-2209, mai 2015, doi: 10.1111/bph.13059.
- [58] U.S. Food and Drug Administration, « Transdermal and Topical Delivery Systems - Product Development and Quality Considerations Guidance for Industry », p. 28, 2019.
- [59] R. Yang, T. Wei, H. Goldberg, W. Wang, K. Cullion, et D. Kohane, « Getting Drugs Across Biological Barriers », *Adv. Mater.*, vol. 29, p. 1606596, juill. 2017, doi: 10.1002/adma.201606596.
- [60] T. K. Ghosh, *Dermal Drug Delivery: From Innovation to Production*. CRC Press, 2020.
- [61] T. Shen, H. Xu, W. Weng, et J. Zhang, « Development of a reservoir-type transdermal delivery system containing eucalyptus oil for tetramethylpyrazine », *Drug Deliv.*, vol. 20, n° 1, p. 19-24, janv. 2013, doi: 10.3109/10717544.2012.742938.
- [62] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « 2.9.40. Uniformité des préparations unidoses - Pharmacopée Européenne 10.8 ». avril 2017.

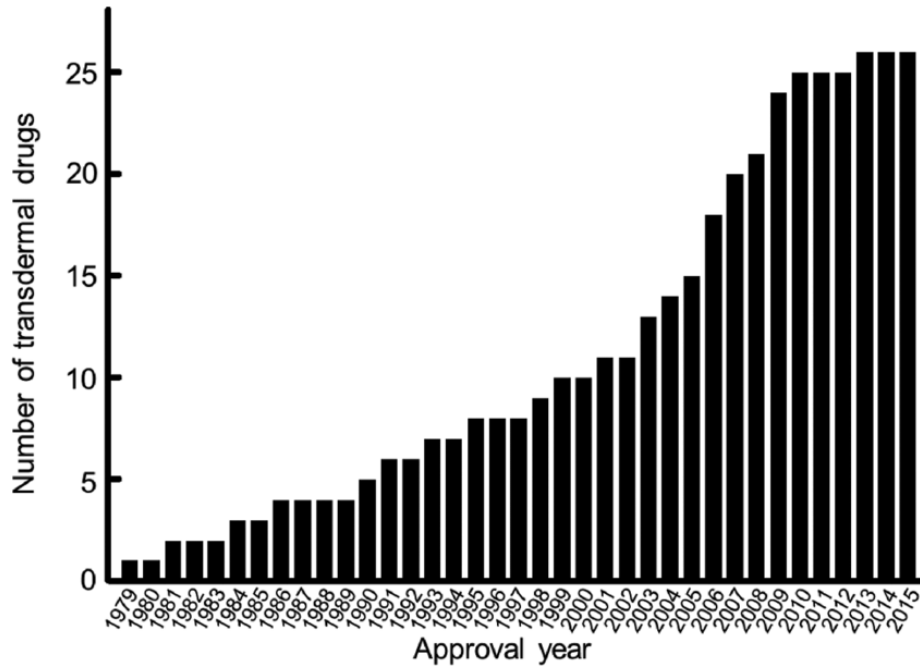
- Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/20940F.htm>
- [63] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « 2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses - Pharmacopée Européenne 10.8 ». janvier 2017. Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/20906F.htm>
- [64] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « 2.9.4. Essai de dissolution des patchs - Pharmacopée Européenne 10.8 ». juillet 2021. Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/20904F.htm>
- [65] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique - Pharmacopée Européenne 10.8 ». avril 2012. Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/51000F.htm>
- [66] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « Substances pour usage pharmaceutique (2034) - Pharmacopée Européenne 10.8 ». janvier 2021. Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/default/2034F.htm>
- [67] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « 5.4. Solvants résiduels - Pharmacopée Européenne 10.8 ». avril 2022. Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/50400F.htm>
- [68] U. M. Musazzi, M. A. Orteni, C. G. M. Gennari, A. Casiraghi, P. Minghetti, et F. Cilurzo, « Design of pressure-sensitive adhesive suitable for the preparation of transdermal patches by hot-melt printing », *Int. J. Pharm.*, vol. 586, p. 119607, août 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119607.
- [69] M. Sournac et I. Ribeiro dos santos, « Dispositif transdermique comprenant des microparticules poreuses », EP13707357B1, 25 mai 2016 Consulté le: 22 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mysciencework.com/patent/show/dispositif-transdermique-comprenant-des-microparticules-poreuses-EP2819660B1>
- [70] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, « 5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles - Pharmacopée Européenne 10.8 ». janvier 2021. Consulté le: 21 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/50104F.htm>
- [71] European Medicines Agency, « ICH guideline Q1A (R2) on stability testing of new drug substances and products », Text CPMP/ICH/2736/99, août 2003. Consulté le: 18 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products>
- [72] Metropack, « Etude de stabilité selon la norme ICH », *Metropack*, 26 avril 2016. <https://www.metropack.fr/normes/etude-de-stabilite-selon-la-norme-ich/> (consulté le 18 septembre 2022).
- [73] G. M. G. Quaroni, C. G. M. Gennari, F. Cilurzo, G. Ducouret, C. Creton, et P. Minghetti, « Tuning the rheological properties of an ammonium methacrylate copolymer for the

design of adhesives suitable for transdermal patches », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 111, p. 238-246, janv. 2018, doi: 10.1016/j.ejps.2017.10.006.

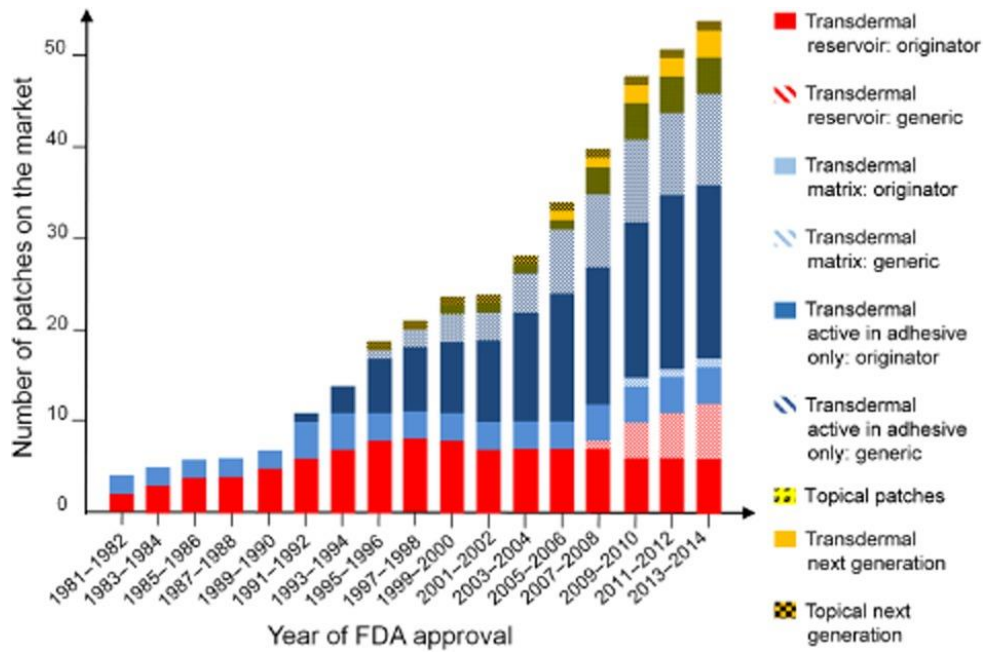


# ANNEXES

Annexe 1 : (a) Nombre de molécules actives administrées par voie transdermique et approuvées par la FDA entre 1979 et 2015 [50]. (b) Evolution du nombre de patchs transdermiques et topiques commerciaux approuvés par la FDA entre 1981 et 2014 [36]

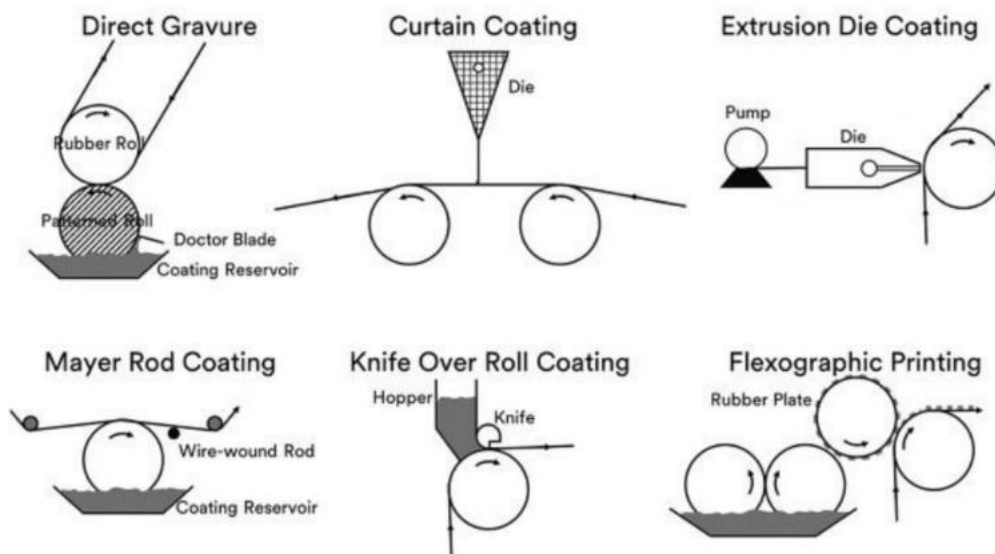


(a)

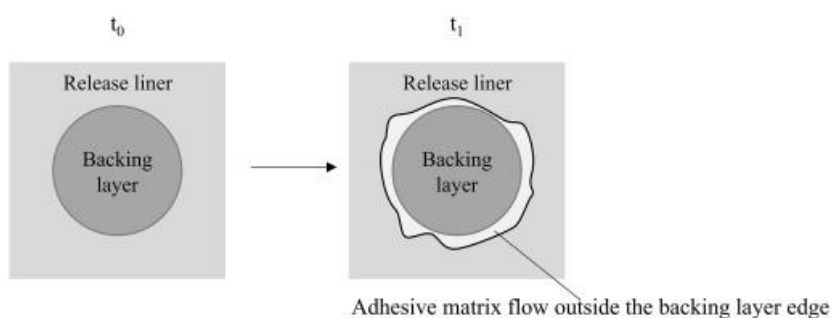


(b)

Annexe 2 : Schémas de quelques méthodes d'enduction utilisées pour la fabrication de dispositifs transdermiques [38]



Annexe 3 : Représentation schématique du phénomène de cold flow [73]



Annexe 4 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives [66]

Utilisation	Dose maximale journalière	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	$\leq 2$ g/jour	$> 0,05$ pour cent	Soit $> 0,10$ pour cent soit $> 1,0$ mg par jour, en prenant le plus petit des deux	Soit $> 0,15$ pour cent soit $> 1,0$ mg par jour, en prenant le plus petit des deux
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	$> 2$ g/jour	$> 0,03$ pour cent	$> 0,05$ pour cent	$> 0,05$ pour cent
Usage vétérinaire uniquement	Non applicable	$> 0,10$ pour cent	$> 0,20$ pour cent	$> 0,50$ pour cent

Annexe 5 : Matières utilisées pour la fabrication des dispositifs transdermiques formulés au cours de l'année.

NUMERO DE LOT	MATIERES UTILISEES													
	PROTECTEUR (Oui (O) /Non (-))				BACKING (O / -)	CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (O / -)	PRINCIPE ACTIF (O / -)	POLYMERE (O / -)	ADHESIF (O / -)			AUTRES (O / -)		
	1	2	3	4					A	B	C	Polymère « liant »	Solvant	Azote
1	O	—	—	—	O	—	—	O	O	—	—	—	—	qsp
2	O	O	—	O	O	—	—	O	—	O	—	—	—	qsp
3	O	—	—	—	O	O	O	O	O	—	—	—	—	qsp
4	O	—	—	—	O	O	O	O	—	O	—	—	—	qsp
5	O	—	—	—	O	O	O	O	—	O	—	—	—	qsp
6	—	—	O	—	O	O	O	O	—	O	—	—	—	qsp
7	—	—	—	—	O	O	O	O	—	O	—	—	—	qsp
8	—	O	—	—	O	O	O	O	—	O	—	—	—	qsp
9	O	—	—	—	O	O	O	O	—	O	—	O	—	qsp
10	O	—	—	—	O	O	O	O	—	O	—	O	O	qsp
11	O	—	—	—	O	O	O	O	—	—	O	—	—	qsp

Annexe 6 : Plans de stabilités des différents lots réalisés. (a) Lots 3 et 4 ; (b) Lot 5 ; (c) Lots 6, 7 et 8 ; (d) Lots 10 et 11.

Time points		T0	T1M	T3M	T6M	T12M	Additional time point
Condition	Units / test	N/A		40°C / 75%HR			
Appearance	2*						
Cold flow (macroscopic)	2*						
Identification	N/A						
Uniformity of dosage units	5						
Assay	2	x		x			
Related substances	2	x		x			
Dissolution (Dissolutest/HPLC-UV)	3	x					
Residual solvents	2						
Adhesive strenght (Tack)	2						
Peel Adhesion Force 90°	5						
Peel Release Force 180°	5						
Non-adherence	2						
Shear	5						
Microbiology	10						
TOTAL by ICH conditions	43	7	0	4	0	0	0
TOTAL for all ICH conditions	43	7	0	4	0	0	0

<b>TOTAL units required for a full stability plan without margin (no additional time point)</b>	<b>11</b>
---	-----------

(a) \* Appearance and Cold flow will be performed on the patches used for Assay.

Time points		T0	T1M	T3M	T6M	T12M
Condition	Units / test	N/A	25°C / 60%HR 40°C / 75%HR	25°C / 60%HR 40°C / 75%HR	25°C / 60%HR 40°C / 75%HR	25°C / 60%HR
Appearance	2*	x	x	x	x	x
Cold flow (macroscopic)	2*	x	x	x	x	x
Identification	N/A					
Uniformity of dosage units	5					
Assay	2	x	x	x	x	x
Related substances	2	x	x	x	x	x
Dissolution (Dissolutest/HPLC-UV)	3	x	x	x	x	x
Residual solvents	2	x				
Adhesive strenght (Tack)	3	x	x	x	x	x
Peel Adhesion Force 90°	3					
Peel Release Force 180°	3					
Non-adherence	3	x	x	x	x	x
Shear	3					
Microbiology	10					
TOTAL by ICH condition	39	15	13	13	13	13
TOTAL for all ICH conditions	39	15	26	26	26	13

<b>TOTAL units required for a full stability plan without margin (no additional time point)</b>	<b>106</b>
---	------------

(b) \* Appearance and Cold flow will be performed on the patches used for Assay.

Time points		T0	T1M	T3M	T6M	T12M
Condition	Units / test	N/A	40°C / 75%HR	40°C / 75%HR	40°C / 75%HR	
Appearance	2*	x	x	x	x	
Cold flow (macroscopic)	2*	x	x	x	x	
Identification	N/A					
Uniformity of dosage units	5					
Assay	5					
Related substances	3					
Dissolution (Dissolutest/HPLC-UV)	6					
Residual solvents	3					
Adhesive strenght (Tack)	2	x	x	x	x	
Peel Adhesion Force 90°	5					
Peel Release Force 180°	5					
Non-adherence	2	x	x	x	x	
Shear	5					
Microbiology	10					
TOTAL by ICH condition	51	4	4	4	4	0
TOTAL for all ICH conditions	51	4	4	4	4	0

<b>TOTAL units required for a full stability plan without margin (no additional time point)</b>	<b>16</b>
---	-----------

(c) \* Appearance and Cold flow will be performed on the patches used for tack or non-adherence test.

Time points		T0	T1M	T3M	T6M	T12M
Condition	Units / test	N/A	25°C / 60%HR	25°C / 60%HR	25°C / 60%HR	
			40°C / 75%HR	40°C / 75%HR	40°C / 75%HR	
Appearance	2*	x	x	x	x	
Cold flow (macroscopic)	2*	x	x	x	x	
Identification	N/A					
Uniformity of dosage units	5					
Assay	2	x	x	x	x	
Related substances	2	x	x	x	x	
Dissolution (Dissolutest/HPLC-UV)	2	x	x	x	x	
Residual solvents	2	x				
Adhesive strenght (Tack)	2	x	x	x	x	
Peel Adhesion Force 90°	5					
Peel Release Force 180°	5					
Non-adherence	2	x	x	x	x	
Shear	5					
Microbiology	10					
TOTAL by ICH condition	42	12	10	10	10	0
TOTAL for all ICH conditions	42	12	20	20	20	0

<b>TOTAL units required for a full stability plan without margin (no additional time point)</b>	<b>72</b>
---	-----------

(d) \* Appearance and Cold flow will be performed on the patches used for Assay.

Annexe 7 : Evolution des résultats d'apparence des lots fabriqués et mis en stabilité.

Apparence T0 mois																					
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10			11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A			N/A	
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial, couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.		Superficie et aspect des patches conformes.			Problèmes analytiques, résultats non disponibles.			N/A	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial, couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.			Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial, couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et facilement retirable.				

Apparence T1 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	40°C/75%HR	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial, couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial, couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant des bulles et se trouvant en quasi-totalité sur le protecteur lors du décomplexage. Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.			Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant des bulles. Présence d'un protecteur transparent et facilement retirable.			Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive scindée en deux lors du décomplexage (une partie sur le liner et l'autre sur le backing). Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.			N/A	Evolution légère de la coloration et taille conforme par rapport aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Evolution importante de la coloration et taille conforme par rapport aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive uniforme, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Analyses non réalisées pour le moment.	



**Apparence T3 mois**

Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
<b>Conformité</b>	N/A	N/A	N/A	N/A	Evolution importante de la coloration et taille conforme par rapport aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant des bulles. Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial, couche adhésive avec des bulles, présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant de petites bulles et est scindée en deux lors du décomplexage (une partie sur le liner et l'autre sur le backing). Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant quelques grosses bulles et se trouvant en quasi-totalité sur le protecteur lors du décomplexage. Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant quelques grosses bulles. Présence d'un protecteur transparent et facilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive uniforme. Présence d'un protecteur transparent et facilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant quelques grosses bulles et se trouvant en quasi-totalité sur le protecteur lors du décomplexage. Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	Couleur et taille conformes aux spécifications du produit commercial. Couche adhésive présentant de petites bulles et est scindée en deux lors du décomplexage (une partie sur le liner et l'autre sur le backing). Présence d'un protecteur transparent et difficilement retirable.	N/A	Analyses non réalisées pour le moment.	Analyses non réalisées pour le moment.					

Annexe 8 : Evolution des résultats d'écoulement à froid (« cold flow ») des lots fabriqués et mis en stabilité.

Cold flow T0 mois																	
Lot	1	2	3	4	5	6			7			8			9	10	11
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	CF	NCF	CF	NCF	NCF	CF	CF	NCF	CF	N/A	NCF	CF

Cold flow T1 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	CF	NCF	NCF	NCF	N/A	NCF	NCF	Analyses non réalisées pour le moment.	

Cold flow T3 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	N/A	Analyses non réalisées pour le moment.		Analyses non réalisées pour le moment.	

Annexe 9 : Evolution des résultats de dosages en principe actif des lots fabriqués et mis en stabilité.

Dosage du PA T0 mois											
Lot	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Conformité	N/A	N/A	NCF	NCF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF

Dosage du PA T1 mois														
Lot	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10		11	
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	Analyses non réalisées pour le moment.	

Dosage du PA T3 mois														
Lot	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10		11	
Condition	N/A	N/A	40°C/75%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
Conformité	N/A	N/A	CF	NCF	CF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	Analyses non réalisées pour le moment.		Analyses non réalisées pour le moment.	

Annexe 10 : Evolution des résultats de dosages des produits de dégradation des lots fabriqués et mis en stabilité.

Dosage des produits de dégradation T0 mois											
Lots	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
PDD											
Impureté 1	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Impureté 2	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Impureté 3	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Impureté 4	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Impureté 5	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Impureté 6	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Autres impuretés	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Conformité de la somme	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF

Dosage des produits de dégradation T1 mois														
Lot	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10		11	
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
PDD														
Impureté 1	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	Analyse non réalisée pour le moment.	
Impureté 2	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF		
Impureté 3	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	NCF		
Impureté 4	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Impureté 5	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Impureté 6	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Autres impuretés	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF		
Conformité de la somme	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF	Analyse non réalisée pour le moment.	

**Dosage des produits de dégradation T3 mois**

Lot	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10		11			
Condition	N/A	N/A	40°C/75%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR		40°C/75%HR		N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
PDD																
Impureté 1	N/A	N/A	CF	CF	Problème analytique, résultat non disponible.	Problème analytique, résultat non disponible.	N/A	N/A	N/A	N/A	Analyse non réalisée pour le moment.					
Impureté 2	N/A	N/A	NCF	NCF			N/A	N/A	N/A	N/A						
Impureté 3	N/A	N/A	CF	NCF			N/A	N/A	N/A	N/A						
Impureté 4	N/A	N/A	CF	CF			N/A	N/A	N/A	N/A						
Impureté 5	N/A	N/A	CF	NCF			N/A	N/A	N/A	N/A						
Impureté 6	N/A	N/A	CF	NCF			N/A	N/A	N/A	N/A						
Autres impuretés	N/A	N/A	NCF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A								
Conformité de la somme	N/A	N/A	NCF	NCF	Problème analytique, résultat non disponible.	Problème analytique, résultat non disponible.	N/A	N/A	N/A	N/A	Analyse non réalisée pour le moment.		Analyse non réalisée pour le moment.			

Annexe 11 : Evolution des résultats de dissolution des lots fabriqués et mis en stabilité

Dissolution T0 mois											
Temps (min)	Lots										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prélèvement 1	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	CF
Prélèvement 2	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Prélèvement 3	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Prélèvement 4	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	CF
Prélèvement 5	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Prélèvement 6	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Prélèvement 7	N/A	N/A	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Conformité	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	CF

Dissolution T1 mois														
Lots	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10		11	
Condition	N/A	N/A	40°C/75%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
Temps (min)														
Prélèvement 1	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	Analyse non réalisée pour le moment.	
Prélèvement 2	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Prélèvement 3	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Prélèvement 4	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF		
Prélèvement 5	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Prélèvement 6	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Prélèvement 7	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF		
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF		

**Dissolution T3 mois**

Lots	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Condition	N/A	N/A	40°C/75%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR	N/A	N/A	N/A	25°C/60%HR	40°C/75%HR	25°C/60%HR	40°C/75%HR
Temps (min)													
Prélèvement 1	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	Analyse non réalisée pour le moment.	Analyse non réalisée pour le moment.	
Prélèvement 2	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A			
Prélèvement 3	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A			
Prélèvement 4	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A			
Prélèvement 5	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A			
Prélèvement 6	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	N/A	N/A	N/A	N/A			
Prélèvement 7	N/A	N/A	CF	CF	CF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A			
Conformité	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A			

Annexe 12 : Evolution des résultats du dosage des solvants résiduels des lots fabriqués et mis en stabilité.

**Dosage des solvants résiduels T0 mois**

SR	Lots										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Solvant résiduel 1	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Solvant résiduel 2	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Solvant résiduel 3	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	NCF
Solvant résiduel 4	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Solvant résiduel 5	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	NCF
Autres solvants résiduels	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	NCF

Annexe 13 : Evolution des résultats de tack à la sonde des lots fabriqués et mis en stabilité.

Tack à la sonde T0 mois																	
Lot	1	2	3	4	5	6			7			8			9	10	11
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	N/A	CF	CF

Tack à la sonde T1 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	CF	CF	NCF	NCF	CF	CF	CF	NCF	NCF	NCF	N/A	CF	NCF	Analyse non réalisée pour le moment.	

Tack à la sonde T3 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	40°C/75% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
Conformité	N/A	N/A	CF	CF	CF	CF	NCF	CF	NCF	CF	CF	CF	NCF	CF	NCF	N/A	Analyse non réalisée pour le moment.		Analyse non réalisée pour le moment.	



Annexe 14 : Evolution des résultats d'anti-adhérence des lots fabriqués et mis en stabilité.



Anti-adhérence T0 mois																	
Lot	1	2	3	4	5	6			7			8			9	10	11
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	CF	NCF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	N/A	CF	CF

Anti-adhérence T1 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	N/A	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
Conformité	N/A	N/A	N/A	N/A	NCF	NCF	NCF	NCF	NCF	CF	CF	CF	CF	NCF	CF	N/A	CF	CF	Analyse non réalisée pour le moment.	

Anti-adhérence T3 mois																				
Lot	1	2	3	4	5		6			7			8			9	10		11	
Sous-lot	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	2	3	1	2	3	1	2	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Condition	N/A	N/A	40°C/75% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	40°C/75% HR	N/A	25°C/60% HR	40°C/75% HR	25°C/60% HR	40°C/75% HR
Conformité	N/A	N/A	CF	NCF	CF	NCF	NCF	NCF	NCF	CF	CF	CF	NCF	NCF	NCF	N/A	Analyse non réalisée pour le moment.		Analyse non réalisée pour le moment.	

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06/01/2023

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : VERGIER Sophie.</p> <p><u>Sujet</u> : La gestion du cycle de vie d'un dispositif transdermique appliquée à un fabricant de l'industrie pharmaceutique</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Anne Sapin-Minet, Enseignant-chercheur.      Directeur : Fabienne Robin, Pharmacien responsable.      Co-directeur : Anne Sapin-Minet, Enseignant-chercheur.      Juges :      Marianne Parent, Enseignant-chercheur.      Imad Belatreche, Responsable qualification, validation et métrologie.      Françoise Hentzen, Pharmacie titulaire d'officine.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Fabienne Robin, visa de validation le 24/11/2022.</p> <p>Président de jury : Anne Sapin-Minet, visa de validation le 24/11/2022.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 25/11/2022.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"><b>Pr. Raphaël DUVAL</b></p> <p align="center">Nancy, le 9.12.2022</p> 	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Hélène BOULANGER</b></p> <p align="center">Nancy, le 23.12.2022</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 12828 C</p>

**N° d'identification :**

**TITRE**

La gestion du cycle de vie d'un dispositif transdermique appliquée à un fabricant de l'industrie pharmaceutique.

**Thèse soutenue le 06 janvier 2023**

**Par Sophie VERGIER**

**RESUME :**

Favoriser l'innovation et l'amélioration continue d'un procédé, d'un produit et d'une entreprise est au centre de l'intérêt d'un fabricant de l'industrie pharmaceutique. Pour répondre à ces besoins, il est utilisé, entre autres, un outil de gestion de cycle de vie du produit. Ce système de gestion permet d'accompagner le produit tout au long de sa vie et de l'optimiser grâce à la réalisation de changements de diverses natures.

L'objectif de ce manuscrit de thèse est d'expliquer : ce qu'est la gestion du cycle de vie d'un produit au sein d'un fabricant de l'industrie pharmaceutique, la gestion d'un projet d'une telle envergure, la réglementation qui l'encadre, ses avantages ainsi que ses limites. Il est également défini le dispositif transdermique dans sa globalité, ses méthodes de production et de contrôles, les référentiels l'encadrant ainsi que ses atouts et désavantages.

C'est dans ce contexte qu'une partie expérimentale sur un projet de gestion de cycle de vie d'un dispositif transdermique de type matriciel à adhésif monobloc s'inscrit dans ce travail. Cette étude consiste au changement de l'une des matières premières intégrantes à la formulation, l'adhésif. Deux adhésifs de type copolymère acrylates sont testés et de nombreux essais sont réalisés. Malgré des difficultés rencontrées et des ajustements à effectuer dans le futur, les premiers résultats sur ces tests sont assez prometteurs.

**MOTS CLES :** Gestion du cycle de vie, Product Lifecycle Management, Dispositif transdermique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Fabienne ROBIN	AdhexPharma	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <b>3 et 6</b>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**

**3 – Médicament**

**5 – Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement**

**4 – Alimentation – Nutrition**

**6 – Pratique professionnelle**