Université de Lille Faculté de Pharmacie de Lille

Année Universitaire 2018/2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mardi 18 décembre 2018

Par M. Charles-Vianney MOUTON

VALIDATION D'UN PROCESS PHARMACEUTIQUE APPLIQUEE A UNE FORME ORALE SOLIDE

Membres du jury :

Président :

Juergen SIEPMANN, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseur :

Xavier FOULON, Directeur Fabrication, Delpharm Lille

Membres Extérieurs :

Mathieu DAUSSY, Directeur Assurance Qualité, Delpharm Lille

Oriane LARTIGAU, Pharmacien Assurance Qualité, Delpharm Lille

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

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

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de mes années d'études à la faculté de Pharmacie de Lille, ainsi que d'une année passée à la Faculté de Pharmacie de Paris Saclay dans le cadre de mon Master 2. Cette thèse marque également un tournant dans ma vie professionnelle au sein des Laboratoires Delpharm.

Je souhaite tout d'abord, remercier vivement Monsieur le Pr. Juergen Siepmann, d'avoir accepté d'être mon Directeur de thèse et de m'avoir encadré dans cet exercice. *Merci pour votre implication et votre disponibilité.*

Je souhaite également remercier chaleureusement, Messieurs Xavier Foulon et Mathieu Daussy, ainsi que Mme Oriane Lartigau, pour m'avoir fait l'honneur et l'amitié d'accepter d'être membres de mon jury. *Merci pour vos encouragements et votre soutien.*

Je tiens également à remercier tous mes collègues, de Fabrication, du Développement Galénique, de l'Assurance Qualité et d'ailleurs, qui partagent mes journées, et parfois plus quand les journées deviennent trop courtes pour tout gérer. *Merci de me permettre, par votre sympathie, de prendre du plaisir dans mon travail.*

Je remercie les Facultés de Pharmacie de Lille et de Paris-Sud, qui m'ont formé pendant toutes ces années, et qui m'ont permis d'évoluer. Merci aussi à l'AAEPL !

A mes Amis : les vieux, les plus récents, les éloignés et les tout proches. *Vous êtes ma principale richesse et je ne pourrais concevoir une vie sans vous.*

Enfin, ces remerciements n'auraient pas de sens si je ne terminais pas par ceux qui me soutiennent, m'encouragent, me suivent et me poussent depuis toujours… A mes parents : *Cela aura mis quelques années, mais on y est ! Merci pour votre soutien indéfectible. Je ne pourrai jamais vous rendre tout ce que vous m'avez donné. Merci aussi Gauthier et Bertille ! Vous avez toujours été de parfaits frère et sœur.*

Et puis à toute ma famille, si géniale : *Merci d'avoir toujours cru en moi.*

Table des matières

Chapitre I. Introduction 14
Chapitre II. La validation 17
1 Contexte réglementaire 17
1.1 Intérêts de la validation 17
1.2 Les bases réglementaires en vigueur 18
1.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication – Chapitre 5 « Production » [3] 19
1.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 15 « Qualification et Validation » 20
1.2.3 GMP européennes [7], [8] 21
1.2.4 GMP américaines 22
1.2.5 ICH 23
1.2.6 Recommandations du PIC/S 26
2 Validation d'un process pharmaceutique 28
2.1 Les différents types de validation 28
2.1.1 Validations traditionnelles 28
2.1.1.1 Validation prospective 28
2.1.1.2 Validation rétrospective 29
2.1.1.3 Validation concomitante 30
2.1.2 Nouvelles approches de la validation de procédé 31
2.1.2.1 Quality by Design (QdB) 31
2.1.2.2 Vérification en continue du procédé 33
2.1.2.3 Approche hybride 34
2.2 Documentation nécessaire 34
2.2.1 Plan Directeur de Validation (PDV) 34
2.2.2 Protocole 35
2.2.3 Rapport 36
2.2.4 Analyse de risques 36
2.3 Autres types de validation 37
2.3.1 Qualification des équipements, des installations, des systèmes et des utilités 37
2.3.2 Validation de nettoyage 39
2.3.3 Validation de stockage = Holding Time 40
2.3.4 Validation du transport 41
2.3.5 Validation des techniques analytiques 41

2.3.6 Validation des systèmes informatisés 41
2.4 Maitrise des changements 43
Chapitre III. Les formes orales solides 44
1 Panorama des formes solides existantes 44
1.1 Poudres 44
1.2 Capsules 45
1.2.1 Cachets 45
1.2.2 Capsules molles 46
1.2.3 Capsules dures = gélules 46
1.3 Granulés 49
1.4 Pastilles 50
1.5 Comprimés 50
1.5.1 Comprimés nus 52
1.5.2 Comprimés enrobés 53
1.5.3 Comprimés effervescents 54
1.5.4 Comprimés orodispersibles 55
1.5.5 Comprimés à libération prolongée 55
1.5.6 Comprimés à libération retardée 56
1.5.7 Comprimés multicouches 56
2 Le procédé de fabrication de comprimés nus 57
2.1 Association de principes actifs et d'excipients 57
2.1.1 Définitions 57
2.1.1.1 Les diluants 58
2.1.1.2 Les liants 58
2.1.1.3 Les agents de désagrégation 59
2.1.1.4 Les lubrifiants 59
2.1.1.5 Les autres adjuvants 60
2.1.2 Caractéristiques d'obtention d'un comprimé 61
2.2 Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange) 63
2.2.1 Pesée 63
2.2.2 Broyage 63
2.2.3 Tamisage 65
2.2.4 Calibrage 66
2.2.5 Mélange 68
2.3 Granulation 72
2.3.1 Granulation humide 72

2.3.2 Granulation sèche 74
2.3.3 Hot Melt Extrusion 76
2.4 Compression 77
2.5 Contrôles de fabrication 79
Chapitre IV. Cas pratique : Exemple d'un process de validation 80
1 Contexte 80
1.1 Introduction d'un nouveau produit et définition d'une stratégie de transfert. 80
1.2 Démarrage du transfert et premiers lots de validation 80
1.2.1 Début du transfert 80
1.2.2 Problématique qualité 81
2 Démarche qualité 82
2.1 Premières investigations 82
2.2 Analyse 5 M 82
2.3 Mesure de l'impact produit 84
3 Démarche développement et validation de procédé 85
3.1 Essais – Plan d'expériences 85
3.2 Validation de procédé 88
3.2.1 Tamisage et mélange 88
3.2.2 Compactage 89
3.2.3 Mélange final 90
3.2.4 Compression 91
Chapitre V. Conclusion générale 93
ANNEXES 94

Liste des figures

Figure 1 : Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9 [5] 25
Figure 2 : Objectifs définis du PIC/S 26
Figure 3 : Approche « Quality by Design » 32
Figure 4 : Modèle en V de la qualification [19] 39
Figure 5 : Détermination de la criticité des systèmes informatisés [21] 42
Figure 6 : Différents contenus des gélules [24] 47
Figure 7 : Différentes formes de comprimés [30] 51
Figure 8 : Différents profils de libération des PA des formes solides à administration orale [35] 57
Figure 9 : Procédés d'obtention d'un comprimé [22] 62
Figure 10 : Moulin à marteaux [38] 64
Figure 11 : Granulateur oscillant [39] 67
Figure 12 : Calibreur conique [40] 68
Figure 13 : Mélange par convection et diffusion [41] 69
Figure 14 : Mélange binaire parfait (a) vs mélange binaire aléatoire (b) [42] 70
Figure 15 : Mélangeur à conteneur [44] vs mélangeur en V [45] 71
Figure 16 : Mélangeur High Shear [46] vs mélangeur Lödige [47] 71
Figure 17 : Principe d'un compacteur-granulateur [49] 75
Figure 18 : Principe de la compression (presse à comprimer rotative) [50] 79
Figure 19 : Comprimés avec tâches orangées 81
Figure 20 : Comparaison des profils de dissolution à n=6 84
Figure 21 : Tâches orange entre 100 et 200 µm vs Tâches orange entre 200 µm et 1mm 86
Figure 22 : Distribution granulométrique du produit X après compactage 90
Figure 23 : Profils de dissolution avec n = 12 92

Liste des tableaux

Tableau 1: Nombre d'entreprises et sites par activité étudiée en France en 2016 ... 14
Tableau 2: Classification des poudres selon leur taille 44
Tableau 3: Table de correspondance entre taille de gélules et volume de remplissage [25] 46
Tableau 4: Comparaison des étapes de fabrication entre comprimés et gélules..... 49
Tableau 5: Comparaison des méthodes de granulation humide [48]..... 74
Tableau 6: Applications du procédé HME 77
Tableau 7: Synthèse des essais réalisés 85
Tableau 8: Nombre de défauts observés pour chaque essai..... 86
Tableau 9: Données IPC du mélange 2..... 88
Tableau 10: Données IPC du mélange après compactage 89
Tableau 11: Données IPC du mélange final 90

Liste des abréviations

AELE : Association Européenne de Libre Echange
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM : Agence Nationale de Santé du Médicament et des Produits de Santé
API : Active Pharmaceutical Ingredients
APR : Annual Product Review
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CA : Chiffre d'affaires
CEE : Communauté économique européenne
cGMP : current Good Manufacturing Practices
CMO : Contract Manufacturing Operation
CPP : Critical Process Parameters
CQA : Critical Quality Attributes
EMA : European Medicines Agency
FAT : Factory Acceptance Test
FDA : Food and Drug Administration
GMP : Good Manufacturing Practices
HME : Hot Melt Extrusion
ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPC : In Process Control
OTC : "Over The Counter"
PA : Principe actif
PAT : Process Analytical Technologies
PDV : Plan Directeur de Validation
PIC : Pharmaceutical Inspection Convention
PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PQR : Product Quality Review
QdB : Quality by Design
QRM : Quality Risk Management
R&D : Recherche et Développement
SAT : Site Acceptance Test
URS : USER Requirement Specification
VMP : Validation Master Plan

Chapitre I. Introduction

Poussée par une évolution de l'économie mondiale, le recours à la sous-traitance est devenu une pratique largement répandue dans les moyennes et grandes entreprises, et s'étend désormais à tous les secteurs d'activité.

L'industrie pharmaceutique n'y échappe pas, et le modèle des industries a beaucoup changé depuis les années 1970-1980, où la sous-traitance de production se limitait à une sous-traitance de capacité, dans laquelle le laboratoire pharmaceutique, donneur d'ordre, était lui-même équipé, mais préférait faire appel occasionnellement à un façonnier. [1]

Ainsi, en 2016, on recensait 128 sites de production de médicaments sur le territoire français. Parmi ces 128 sites, 71 étaient considérés comme « producteurs pour tiers de médicaments » ; ces entreprises intervenant en tant que sous-traitants, ou CMO, pour le compte de laboratoires pharmaceutiques français et étrangers. [2]

Tableau 1: Nombre d'entreprises et sites par activité étudiée en France en 2016

Modèle de vente	Nombre d'entreprises	Nombre de sites
Production de principes actifs	**60**	**92**
Producteurs de PA pour utilisation pour leur propre compte	5	13
Producteurs - Plus de 80 % du CA réalisé par la production pour tiers	47	62
Producteurs hybrides - Moins de 80 % du CA réalisé par la production pour tiers	10	17
Production de médicaments	**72**	**128**
Producteurs de médicaments pour utilisation pour leur propre compte	37	57
"purs producteurs pour tiers de médicaments" majoritairement sous-traitants	35	71

Source : Rapport final Pipame sur le façonnage pharmaceutique, par Alcimed [2]

Pour le laboratoire donneur d'ordre, l'externalisation de son activité de production va revêtir plusieurs intérêts. Elle va lui permettre de se recentrer sur un cœur de métier et de concentrer ses ressources dans un domaine, généralement stratégique (R&D, marketing) tout en diminuant les coûts sur l'activité externalisée. La sous-traitance permet également d'apporter flexibilité et réactivité au laboratoire donneur d'ordre ; qui n'a plus la problématique de gestion d'une activité interne lourde, et qui va alors gagner en productivité. Mais le principal intérêt à sous-traiter reste certainement, l'expertise du laboratoire façonnier, qui va pouvoir créer de la valeur ajoutée par son expérience dans un domaine. Les sites de façonnage sont ainsi généralement spécialisés.

Le portefeuille des « producteurs pour tiers » est caractérisé par la prédominance de médicaments matures sous forme sèche orale ; d'autant que les perspectives de captation de productions à plus forte valeur ajoutée sont limitées par des complexités d'ordre notamment réglementaire. [2]

La « production pour tiers » d'un médicament nécessite une parfaite maitrise des procédés industriels, afin de répondre aux exigences des clients donneurs d'ordre. Le sous-traitant doit ainsi prendre en compte les contraintes de production telles que la variabilité des matières premières, le suivi des équipements ou encore la gestion du personnel de production.

Les CMO se doivent donc d'assurer la fiabilité et la robustesse des process de production, et ce, dès la phase de développement ou transfert du produit sur le site.

Dans le cadre de cette thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie, nous allons donc aborder cette problématique de développement d'un process pharmaceutique appliqué à une forme orale solide.

Dans un premier temps, le concept de validation sera étudié en se basant sur les références réglementaires. Puis la démarche d'une validation de process sera abordée ; avant d'évoquer les autres validations nécessaires au fonctionnement d'un site pharmaceutique.

Dans la partie suivante, les différentes formes orales solides existantes seront étudiées et les techniques de fabrication d'un comprimé nu seront détaillées.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à un cas pratique de validation d'une fabrication de comprimés non enrobés, lors de laquelle une problématique a été rencontrée. Après avoir décrit le process de fabrication du comprimé non enrobé en question et les conditions de découverte de la déviation, nous exposerons le déroulement des investigations et les résultats réalisés selon une approche structurée et systématique des causes de dysfonctionnement.

Chapitre II. La validation

1 Contexte réglementaire

1.1 Intérêts de la validation

Selon la définition donnée par l'ANSM, « La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies. » [3]

Plus précisément, la validation du procédé de fabrication dans des paramètres bien définis, permet de s'assurer, avec répétabilité, de la qualité de la production d'un médicament.

Si aujourd'hui la maxime de Paracelse (« Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas poison ») [4] est remise en question par la découverte des perturbateurs endocriniens, qui montrent des effets toxiques sur la santé à de très faibles concentrations, elle n'en reste pas moins la parfaite illustration de l'intérêt premier à maîtriser un process pharmaceutique.

En effet, les changements, même mineurs, de certains paramètres de fabrication peuvent avoir un impact majeur sur la qualité du produit, et donc sur la santé du patient. Ainsi, un procédé pharmaceutique non maitrisé peut être la source d'une problématique de santé publique et conduire à la non-commercialisation de produits ou dans des cas extrêmes, à des rappels de lots.

La validation du procédé va permettre, en démontrant la compréhension du produit et du procédé, de maitriser les risques qualité sur le produit.

De par son importance pour assurer la qualité du produit, la validation du procédé de fabrication est devenue depuis les années 1980 un exercice réglementaire obligatoire en étant défini dans le Programme de Conformité d'Inspections de

Processus de Médicament (Drug Process Inspections Compliance Program) de la FDA. [5]

La validation de procédé pharmaceutique a également comme intérêt, un gain de rentabilité au long terme pour le site fabricant, qui va mettre en place via l'exercice de validation une approche préventive plutôt que réactive. Au lieu d'attendre les résultats d'analyse du Contrôle Qualité, le fabricant, grâce à un process robuste et répétable, peut se montrer plus confiant sur l'avenir du lot produit. Chaque étape du procédé pharmaceutique est contrôlée et validée pour accroître la probabilité que le produit fini réponde aux attentes qualité et aux normes exigées.

La validation sert à tester les limites du produit pour être capable d'anticiper en routine son comportement. Ainsi, en cas de problématique sur le process, il est possible de prendre rapidement les mesures adéquates pour sauver un lot.

Par ailleurs, les IPC réalisés en cours de fabrication seraient, seuls, insuffisants pour décrire le comportement du produit sur l'ensemble d'un lot. Mais, avec une bonne maitrise du process, permise par sa validation, le comportement du produit peut être assez fidèlement prédit et le nombre de contrôles en cours peut être diminué. Cette connaissance du produit permet alors un gain de productivité et de rentabilité.

La validation d'un process permet donc d'assurer la qualité d'un produit tout en permettant au fabricant d'anticiper d'éventuelles problématiques et de réduire ses coûts.

1.2 Les bases réglementaires en vigueur

Le rôle prépondérant de la validation d'un process pharmaceutique dans l'assurance de la qualité du produit en fait l'un des sujets les plus régulièrement abordés lors d'audits clients ou d'inspections par les autorités de santé.

Afin d'encadrer l'exercice de validation dans les industries pharmaceutiques, les autorités de santé ont peu à peu intégré la notion de validation dans les textes réglementaires.

1.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication – Chapitre 5 « Production » [3]

Outre son rôle clé dans le système d'assurance de la qualité, la validation de procédé pharmaceutique est un prérequis dans l'évaluation des dossiers lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Les données de validation sont ainsi reprises dans le dossier d'enregistrement du produit. [6]

La validation des procédés pharmaceutiques est un concept essentiel des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les BPF, sous leur dernière version (Août 2017), sont constituées de trois parties distinctes et d'annexes. Les deux premières parties sont consacrées à la fabrication du produit fini à usage humain (partie I) et à la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (partie II) ; tandis que la troisième partie reprend des documents relatifs aux BPF, tels que les ICH Q9 et ICH Q10. Les annexes regroupent 19 lignes directrices particulières.

Dans le chapitre 5 « Fabrication », 4 recommandations sont faites concernant la validation :

> « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés. »

Les fabrications de validation doivent être réalisées en respectant les BPF, comme lors de fabrication de lots de routine. La traçabilité de ces lots doit être respectée et les résultats rédigés dans un rapport.

> « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise. »

Chaque nouveau produit doit avoir été validé avant de pouvoir être fabriqué en routine. Cette validation doit prouver que le produit respecte les spécifications qualité attendues.

> « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus. »

Une revalidation est attendue pour toute modification pouvant impacter la qualité du produit ou pouvant jouer un rôle sur la reproductibilité du process.

> « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés. »

Lorsque le procédé a été validé, il doit être suivi dans le temps et une nouvelle validation doit être faite pour confirmer la qualité du produit.

Les BPF donnent des recommandations et fixent des attentes en termes de qualité, mais laissent la possibilité aux industries pharmaceutiques de fixer elles-mêmes leurs moyens de réalisation.

1.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 15 « Qualification et Validation »

Les BPF stipulent que le laboratoire fabricant a la charge de contrôler les aspects critiques des opérations tout au long de la vie du produit et du procédé. Les BPF demandent également que pour chaque changement qui concerne les installations, les équipements, les utilités (eau, vapeur, …), ou les procédés, et qui pourrait avoir un impact sur la qualité du produit, il y ait une évaluation du changement sur la validation ou sur la stratégie de contrôle ainsi que sur l'impact produit en lui-même.[3]

Ce principe est décliné au cours des 11 parties de l'annexe 15, qui décrivent l'approche à suivre en termes de qualification et validation de tout élément pouvant avoir une influence sur la qualité du produit.

L'annexe 15 mentionne les prérequis à la production en routine d'un produit en s'intéressant à toutes les activités ayant un impact potentiel sur la qualité du produit et qui sont nécessaires à la validation de ce produit :

- L'organisation et la planification de la qualification et de la validation.
- La documentation, incluant le PDV (Plan Directeur de Validation)

- Les étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes
- La re-qualification
- La validation du procédé
- La vérification du transport
- La validation du conditionnement
- La qualification des utilités
- La validation des méthodes analytiques
- La validation du nettoyage
- Le contrôle des changements

Au sein de ces différentes parties, des recommandations sont énoncées, et permettent de donner un cadre de travail aux établissements pharmaceutiques producteurs de médicaments. Mais ce sont aux entreprises, via leur système qualité interne, de mettre en place les organisations (formations, procédures, documentations, …) qui permettront d'assurer la production de médicaments en conformité avec ces lignes directrices.

La ligne directrice sur la validation de procédé est seulement destinée à fournir une orientation sur les informations et les données à produire lors de la soumission réglementaire. Cependant, les exigences relatives aux BPF pour la validation du procédé continuent tout au long du cycle de vie du procédé.

L'annexe 15 est, enfin, pourvue d'un glossaire, apportant les définitions des termes en rapport avec le processus de qualification et de validation, et qui ne seraient pas mentionnées dans l'EudraLex.

1.2.3 GMP européennes [7], [8]

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a publié un guide, l'EudraLex, qui est un regroupement de règles et réglementations régissant les médicaments dans l'Union Européenne, afin de garantir un niveau élevé de protection de la santé publique.

C'est du volume 4 de l'EudraLex, « EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use », que sont retranscrites les Bonnes Pratiques de Fabrication, applicables sur le sol français.

Le volume 1 de l'EudraLex présente la base juridique des médicaments à usage humain. Les 9 autres volumes sont composés de lignes directives scientifiques, qui viennent soutenir ce cadre législatif.

Toute création résulte d'un besoin. Les premières règles communautaires relatives au médicament ont été établies par l'ancêtre de l'Union Européenne, la Communauté Economique Européenne. Durant les années 1950-1960, la Thalidomide, médicament découvert comme tératogène et utilisé comme anti-nauséeux et sédatif chez des femmes enceintes, a provoqué l'affectation de près de 12 000 fœtus, naissant avec des problèmes congénitaux et ne survivant que pour 2/3 au-delà de leur première année. A la suite de ce désastre de santé publique, la CEE a créé la directive 65/65/CEE, première législation relative aux médicaments à usage humain continuellement mise à jour. [9]

Le volume 4 de l'EudraLex contient aujourd'hui des orientations pour l'interprétation des lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication basées sur les directives 91/356/CEE et amendées par les directives 2003/94/EC et 91/412/EEC. [8]

1.2.4 GMP américaines

Dans les années 1980, la FDA a publié une série de documents qui sont venus influencer les BPF actuelles. En 1983, l'un des principaux guides publiés, énonçait pour la première fois l'inspection de systèmes informatiques sonnant certainement, la naissance du concept de validation informatique. [10]

Les guides sur les principes généraux de validation de process ont décrit dès 1987, les idées et attentes actuelles en matière de validation de processus pour les médicaments, au sein de la directive « Guideline on General Principles of Process Validation ».

Depuis 2004, la FDA attend de chaque entreprise pharmaceutique qu'elle démontre que la stratégie de validation a été conçue sur une approche de gestion des risques tel que défini dans « Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-Bases Approach ».

Aujourd'hui, les GMP sont régies aux Etats-Unis par le « Code of Federal Regulations » Titre 21, parties 210 et 211, mis à jour en avril 2018. La partie 210 s'intéresse aux généralités, au procédé de fabrication, au conditionnement et aux conditions de stockage ; alors que la partie 211 s'intéresse aux produits finis. [11]

Poussées par l'évolution des technologies, et la notion d'industrie 4.0, les autorités de santé font évoluer progressivement leurs directives, et les recommandations faites par l'EMA et la FDA, en termes de validation de procédé, vont aujourd'hui, dans la même direction.

1.2.5 ICH

En 1990, les autorités de santé américaines, européennes et japonaises, ainsi que des laboratoires pharmaceutiques de ces 3 régions, créent ensemble l'ICH : un Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain.

L'objectif de cette organisation est de constituer un forum de discussions constructives entre plusieurs parties, afin de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial pour garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe possible en ressources. [12]

Via le travail de groupes d'experts, les « Expert Working Groups », l'objectif d'harmonisation repose sur l'établissement de directives, qui vont concerner 4 grands domaines :

- Q = Qualité
- S = Sécurité
- E = Efficacité

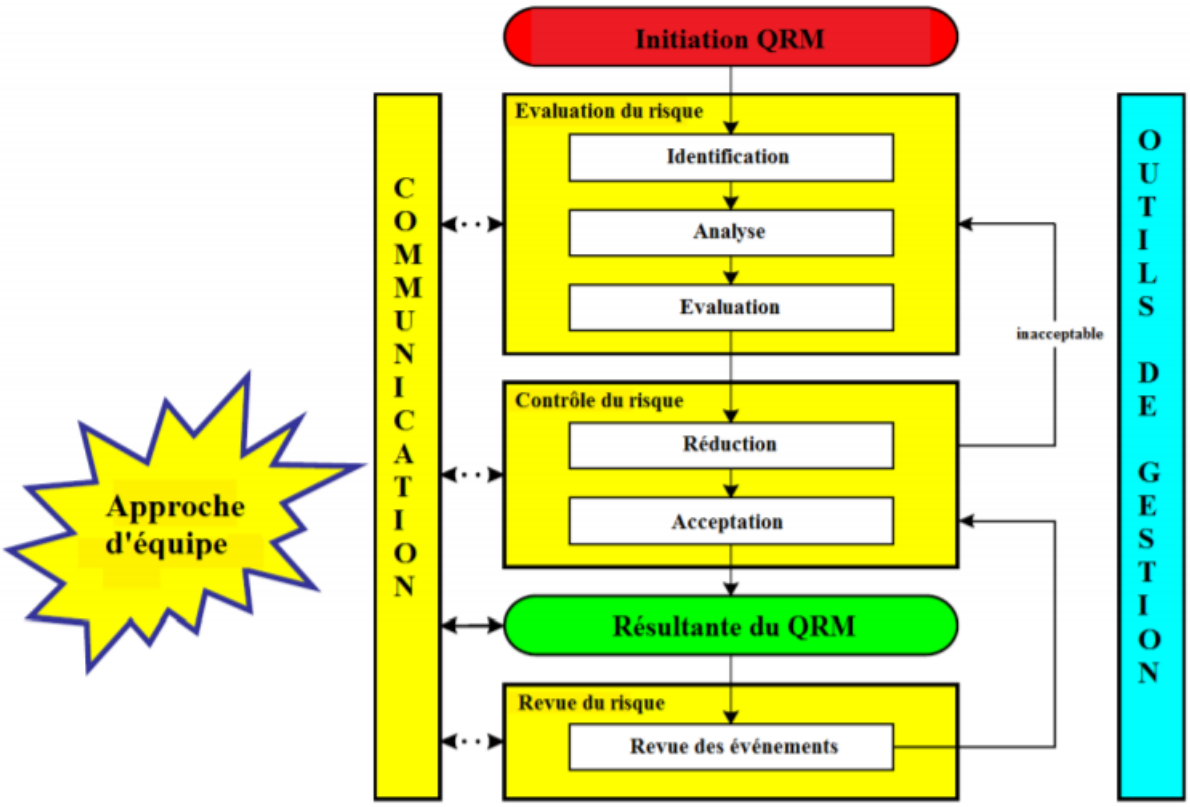
- M = Multidisciplinaires (où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans la rédaction de lignes directrices qui ne sont pas relatifs à une seule des catégories précédentes).

Pour la partie Qualité, les lignes directrices vont alors porter la référence suivante : « ICH Q » suivie du numéro de la directive. Il existe actuellement 12 lignes directrices ICH pour cette partie.

Dans le cadre d'une validation de procédé pharmaceutique d'une forme orale solide, plusieurs directives vont revêtir une importance particulière :

- ICH Q7 : « Good Manufacturing Practice », correspondant aux bonnes pratiques de fabrication des API, les matières donnant leurs effets aux médicaments.
- ICH Q8 : « Pharmaceutical Development », qui encadre le développement de produit fini. Cette directive apporte la notion de « Quality by Design », qui est présentée dans ces guides comme une approche systématique du développement d'un médicament, permettant d'optimiser la qualité des produits et de leurs procédés de fabrication, en se basant sur des connaissances scientifiques.
- ICH Q9 : « Quality Risk Management ». Le management du risqué qualité requiert l'évaluation du risque basée sur une étude scientifique, documentée, pluridisciplinaire, et dont l'objectif terminal est la sécurité du patient. Chaque risque doit être évalué selon 3 paramètres : détectabilité, gravité et occurrence. Des actions de minimisation du risque doivent être entreprises afin de limiter le risque pour le patient. Le management du risque pourrait être résumé selon la figure 1.

Figure 1 : Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9 [5]



- ICH Q10 : « Pharmaceutical Quality System », qui décrit un modèle de système qualité pharmaceutique à appliquer à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Cette ligne directrice s'intéresse notamment aux responsabilités de la direction dans une politique de qualité pour le site pharmaceutique, mais également à l'amélioration continue : du process et du produit, mais aussi du système qualité. Contrairement aux BPF, cette directive concerne le produit au moment de la fabrication mais aussi au moment de son développement.

Les lignes directrices de l'ICH sont intéressantes pour les industries pharmaceutiques françaises, car la partie 3 des BPF reprend les textes de l'ICH Q9 (management du risque), de l'ICH Q10 (Système qualité pharmaceutique) et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

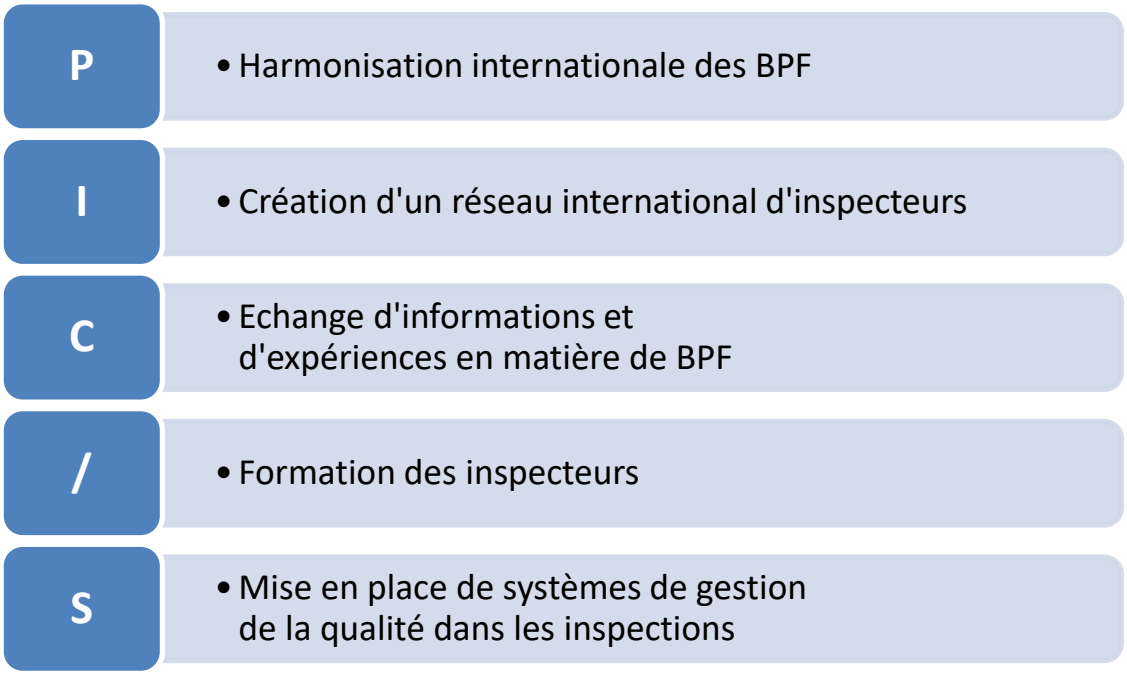
1.2.6 Recommandations du PIC/S

Le Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]) est une structure créée en 1995 sur la base de la Convention relative à l'Inspection Pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Convention [PIC]), fondée par l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) en 1970. [13]

Comprenant actuellement 52 autorités à travers 49 pays dans le monde, le PIC/S a divers objectifs (synthétisés dans la figure 2) :

- être un acteur reconnu sur le plan international en matière d'élaboration de recommandations pour les BPF des médicaments et des principes actifs à usage pharmaceutique,
- être un lieu de formation pour les inspecteurs (via un séminaire annuel de formation et des cercles d'experts dans des domaines précis),
- amener les systèmes d'inspection à un haut niveau de management de la qualité (notamment grâce à des audits croisés et réguliers),
- être un lieu d'échanges entre inspecteurs mais aussi entre industrie et inspecteurs sur des sujets techniques.

Figure 2 : Objectifs définis du PIC/S



Aujourd'hui, le PIC/S affiche ses ambitions d'évolution en cherchant notamment à augmenter le nombre d'autorités compétentes (alors que l'Iran, le Mexique et la Turquie viennent de rejoindre le PIC/S au 1er janvier 2018, d'autres autorités compétentes ont candidaté : Arabie Saoudite, Arménie, Italie (autorité compétente en matière de médicaments vétérinaires – différente de celle des médicaments à usage humain), Kazakhstan, Pakistan ou Russie).

Le PIC/S, organe référent en termes de formations BPF, va également mettre en place de nouvelles formations à haute valeur ajoutée, comme dans le domaine de l'intégrité de données, des bonnes pratiques de distribution, des bonnes pratiques cliniques…

Ainsi, l'organisation de groupement d'experts permet de développer et d'améliorer les réglementations en termes de bonnes pratiques de fabrication ; et donc d'élever le niveau qualité des industries pharmaceutiques et les exigences des autorités nationales compétentes.

2 Validation d'un process pharmaceutique

La validation permet de prouver que les lots seront fabriqués de façon uniforme en répondant aux spécifications préétablies. C'est en cela qu'elle fait partie intégrante de l'assurance de la qualité. En effet, chaque étape sera étudiée afin de juger de la reproductibilité et de la maitrise du process. Toutes les étapes critiques d'un procédé doivent être validées. [3]

L'origine de la validation est liée à l'introduction d'un nouveau procédé de fabrication ou à un changement d'un procédé de fabrication existant.

2.1 Les différents types de validation

2.1.1 Validations traditionnelles

La mise à jour des Bonnes Pratiques de Fabrication en août 2017 a apporté des modifications à la considération du processus de validation.

Historiquement, trois approches coexistaient pour la validation d'un procédé en fonction d'où elle se situait par rapport à la production et en fonction du type de produit.

2.1.1.1 Validation prospective

La validation prospective est la validation traditionnelle. C'est la validation qui est encore la plus utilisée actuellement.

Cette validation est effectuée avant la production de routine de produits commercialisables ; mais dans les conditions de routine, pour confirmer la reproductibilité.

Le nombre de lots fabriqués doit reposer sur des principes de gestion du risque qualité et permettre l'obtention de suffisamment de données pour l'évaluation. Néanmoins, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs, fabriqués dans des conditions de routine, puisse constituer une

validation du procédé. Il n'est pas exclu qu'un exercice initial de validation, réalisé à partir de trois lots, puisse être complété par les données d'autres lots lors d'un complément de validation, correspondant à une vérification en continu du procédé.

L'approche prospective est une approche scientifique, qui doit être planifiée à l'avance et englobée diverses exigences :

- Détermination des spécifications des matières premières et du produit fini
- Détermination des spécifications du process
- Détermination des méthodes d'analyse et des plans d'échantillonnage
- Constitution des dossiers de lots (fabrication + conditionnement) et des protocoles de validation
- Détermination des contrôles applicables aux équipements utilisés en production ou dans le cadre d'analyse de produits.
- Taille identique entre les lots industriels et les lots de validation

La preuve documentaire de cette validation est essentielle aux yeux des autorités de santé pour démontrer la bonne efficacité de l'exercice. C'est également une preuve d'assurance de la qualité du produit. En effet, lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché.

2.1.1.2 Validation rétrospective

Dans le cadre de la réforme du contrôle des médicaments menée par Xavier Bertrand [14], l'Afssaps a évolué pour donner naissance à l'ANSM.

Avant que les autorités françaises de santé n'évoluent sous leur forme actuelle, l'Afssaps avait défini au sein des BPF éditées en 2009 [15], que la validation rétrospective, n'était acceptable que pour des procédés bien établis et ne s'appliquait pas dans les cas où « de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements. »

La validation de tels procédés doit se baser sur des données historiques. Les étapes de la validation rétrospective consistent à élaborer un protocole spécifique et à

rendre compte des résultats de l'examen des données, en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.

Dans les données servant à la validation rétrospective, doivent être retrouvés au minimum :

- les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement
- les cartes de contrôle des procédés
- les cahiers de route concernant l'entretien
- les registres des changements de personnel
- les études de capabilité du procédé
- les données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.

Dans le cadre de la validation rétrospective, les données doivent être prises sur 10 à 30 lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Les lots sélectionnés doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications. Il faut, parfois, soumettre les échantillons conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.

Toutefois, la validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. [3]

2.1.1.3 Validation concomitante

La validation concomitante (ou validation simultanée) est une validation réalisée en parallèle de la production de routine de produits commercialisables. Elle n'est autorisée qu'à titre exceptionnel et doit être justifiée.

Elle peut être justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, comme par exemple dans le cadre de maladies orphelines ou pour lesquelles il n'existe pas de traitements substitutifs. L'exercice de validation est alors exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation.

Ce processus fournit une garantie pour le lot à l'étude, car de nombreux tests sont réalisés dessus, mais aucune réelle garantie ne peut être donnée sur la qualité d'un lot à l'autre et sur la reproductibilité du process de fabrication.

2.1.2 Nouvelles approches de la validation de procédé

Aujourd'hui, après plusieurs années de recul, de nouvelles approches pour l'exercice de validation sont apportées par la mise à jour des BPF.

2.1.2.1 Quality by Design (QdB)

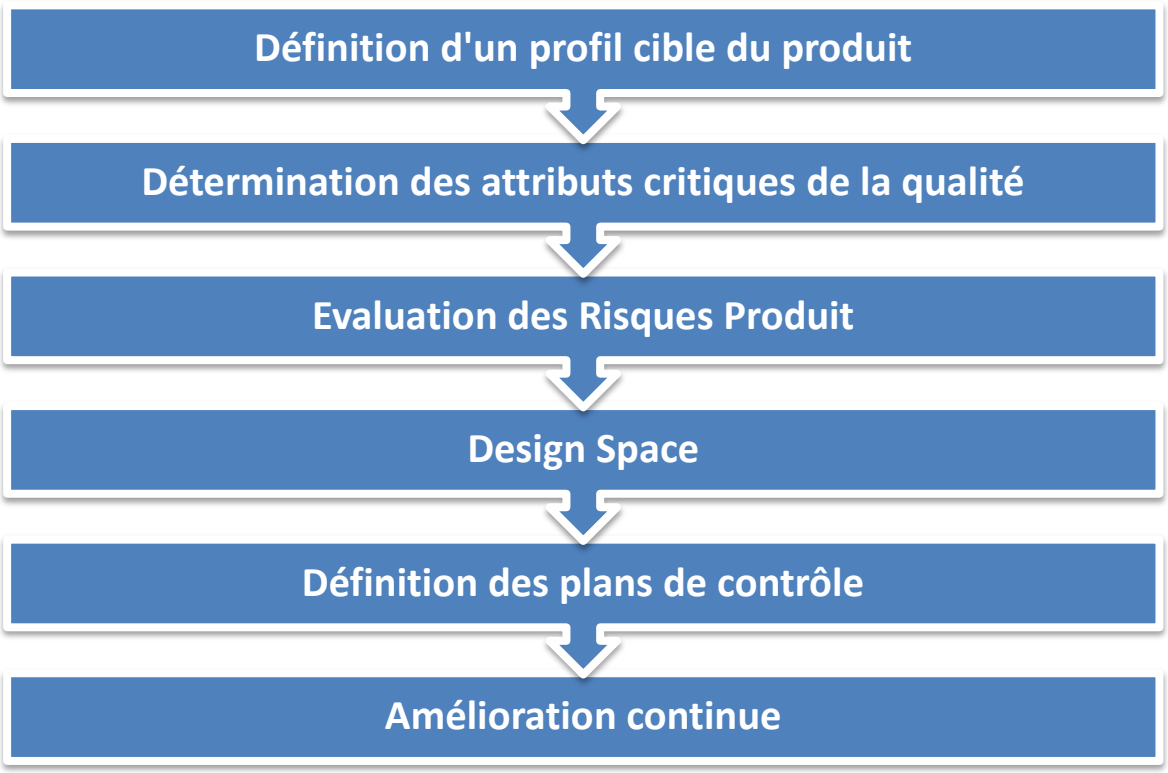
Le « Quality by Design » (qualité par conception) est « une approche systématique qui commence avec des objectifs prédéfinis et insiste sur la connaissance du produit et du procédé, et le contrôle du procédé en se fondant sur des données scientifiques éprouvées et une gestion solide des risques liés à la qualité. » [3]

Le QdB est donc une approche méthodologique de développement proactive, qui va permettre d'assurer la qualité du médicament tout au long de son cycle de vie, grâce à une connaissance du produit et de son process de fabrication. [16]

Se basant sur les ICH Q8, Q9, Q10, Q11 et Q12, le QdB a pour but d'améliorer la qualité, la compréhension du procédé, la flexibilité réglementaire, l'efficacité du développement ou encore l'application de nouvelles technologies (modélisation, PAT, etc.) et de réduire les soumissions post-approbation, les rappels et rejets de lots, les coûts, les besoins de validation du procédé.

Le QdB commence par définir un profil cible du produit. Une fois ce profil défini, on détermine les potentiels attributs critiques de la qualité pour le produit fini et les matières premières. On définit alors les relations entre les attributs critiques de la qualité et les paramètres critiques du précédé de fabrication, afin de faire une évaluation exhaustive des risques produit. On peut alors définir des plans d'expérimentation et proposer une analyse « Design Space ». Il faut ensuite mettre en place des plans de contrôle, et enfin, manager le cycle de vie du produit en se basant sur les connaissances accumulées, avec un objectif d'amélioration continue du produit. Cette approche est retranscrite dans la figure 3.

Figure 3 : Approche « Quality by Design »



Toutes les données produites au cours des études réalisées à l'échelle laboratoire, l'échelle pilote et/ou l'échelle commerciale, sont utilisées pour assurer la production d'une substance active et d'un médicament de qualité requise. Ce sont ces données qui démontreront donc si l'échelle commerciale est capable de fournir un produit d'une qualité acceptable ; l'objectif principal du QbD étant donc de développer un procédé robuste et bien compris.

L'approche QbD est aujourd'hui de plus en plus utilisée par de nombreux fabricants car elle permet plus de flexibilité si des changements post-approbation dans le dossier d'AMM sont nécessaires. La définition d'un espace de conception permet d'effectuer des changements au niveau de la plage de fonctionnement des paramètres de procédé et ceci sans apporter de modification au dossier de soumission initial tant qu'ils restent à l'intérieur de cet espace.

C'est de cette approche qu'ont été développées les recommandations préconisées par la FDA dans sa guideline « Process validation : General principles and practices » et que l'EMA a développé son approche de validation nommée « continuous process validation ».

2.1.2.2 Vérification en continue du procédé

Comme pour l'approche traditionnelle, une approche de vérification en continue du procédé a pour but de démontrer sa robustesse et de garantir une qualité constante du produite avant sa mise sur le marché.

La vérification en continue du procédé se base généralement sur une approche faite en amont, appelée « Process Design », phase de développement au cours de laquelle les CQA et CPP vont être identifiés ; les CQA étant les attributs critiques de la qualité d'un produit (exemple : uniformité de teneur des comprimés, temps de désagrégation, etc.) et les CPP étant les paramètres critiques du process de production (ex : temps de séchage en granulation, temps de mélange, etc.) et dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique. [17] [18]

Le contrôle des CCP doit permettre d'obtenir, selon la validation, et de façon reproductible, des CQA conformes aux spécifications attendues.

La vérification en continue du procédé est constituée de deux parties :

- La vérification initiale du procédé, destinée aux nouveaux produits ou aux produits dont le procédé est peu connu. Il faut alors collecter des données (en particulier les CPP et CQA) en nombre suffisant pour dessiner des tendances pertinentes du procédé.
- La vérification en cours du procédé, qui vise à mesurer et évaluer la performance du procédé à l'aide d'outils statistiques appropriés (maitrise statistique des procédés) et à permettre la détection et la correction de dérives du procédé de fabrication, de manière proactive.

Ce suivi est effectué via la mise en place d'un processus de suivi des paramètres et attributs, préalablement identifiés comme impactant la qualité ou la performance du procédé. Ce suivi se fait via l'APR (Annual Product Review) et le PQR (Product Quality Review), qui sont des revues de l'évolution des paramètres dans le temps, permettant de cibler toute éventuelle dérive (capabilité).

2.1.2.3 Approche hybride

Les annexes de BPF définissent l'approche hybride comme une approche mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé et qui peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes. Cette approche peut également être utilisée pour des activités de validation après modifications ou pendant le suivi en continu du procédé, même si le produit a été validé à l'origine avec une approche traditionnelle.

Les mêmes recommandations des BPF s'appliquent pour les 3 approches : traditionnelle, en continu et hybride.

Dans le cadre de changement de site de production ou d'un besoin de produire un médicament déjà validé, mais sous un dosage différent ou une taille de lot différente ou avec un contenant différent, une approche matricielle peut être utilisée. Aussi appelée encadrement des résultats, cela correspond à une validation réduite, mais pour laquelle une justification documentaire est essentielle pour prouver que cette validation est suffisante, compte tenu de connaissances approfondies du procédé dès la phase de développement et d'un programme de vérification continue approprié.

2.2 Documentation nécessaire

2.2.1 Plan Directeur de Validation (PDV)

Un Plan Directeur de Validation, ou un équivalent, doit être rédigé et doit contenir les éléments clés des exercices de qualification / validation, qui doivent y être clairement définis et documentés.

Ce PDV (ou Validation Master Plan = VMP, en anglais) définit le système de qualification / validation et référence certaines informations :

- La politique de qualification / validation,
- La structure organisationnelle des activités de qualification / validation, avec les rôles et les responsabilités du personnel impliqué dans ces activités,

- Le résumé des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification / validation,
- La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation,
- Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation,
- Les références aux documents existants,
- La stratégie de qualification / validation (comprenant également la requalification, si besoin).

Lors d'audits ou d'inspections, c'est ce document qui est généralement demandé pour juger du système de qualification / validation d'un site. Il doit être bref, clair et concis.

Il va recenser notamment le planning des projets de qualification / validation à réaliser ou encore les procédures en lien avec la qualification / validation. Il doit donner une vue globale et brève des projets, tâches, outils, ressources et méthodes qui seront utilisés.

2.2.2 Protocole

Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (CPP), les attributs qualité produit critiques (CQA) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé. [3]

Le protocole va décrire la marche à suivre lors de la qualification ou de la validation d'un procédé / équipement. Il va recenser les procédures en lien avec l'exercice, les équipements et matières concernés ainsi que les données à collecter, nécessaire à la rédaction du rapport.

En cas d'écarts au protocole, une déviation doit être rédigée et scientifiquement justifiée.

2.2.3 Rapport

Suite à l'exercice de qualification / validation, un rapport doit être rédigé. Ce rapport, qui devra être approuvé par les mêmes signataires que ceux ayant approuvé le protocole, référencera toutes les données, déviations et écarts au protocole, et informations nécessaires à la conclusion de l'exercice de qualification / validation. [3]

Les résultats doivent être présentés de façon claire et concise (sous forme de tableaux et graphiques) et une conclusion doit présenter les résultats de l'exercice et juger de la conformité ou de la non-conformité. Des recommandations doivent également être faites dans la conclusion, comme notamment le suivi de paramètres en particulier au niveau des APR / PQR.

Le rapport devra être approuvé avant la distribution du produit et avant le démarrage de lots de routine. [5]

2.2.4 Analyse de risques

Au sein du protocole, une analyse de risques doit apparaître, mettant en avant les CPP en fonction des CQA. Cette analyse de risques est obligatoire dans le cadre d'un exercice de validation.

La directive de l'ICH Q9 donne notamment des recommandations pour la réalisation de l'analyse des risques. L'analyse de risques la plus régulièrement utilisée est l'analyse FMECA (Failure Modes Effects Criticality Analysis) qui permet d'identifier les défaillances potentielles d'un produit ou d'un procédé et d'évaluer les risques associés, en se basant sur la criticité, l'occurrence et la détectabilité. A partir d'actions correctives ou préventives, le risque peut être pondéré.

2.3 Autres types de validation

2.3.1 Qualification des équipements, des installations, des systèmes et des utilités

Pour entamer un exercice de validation ou pour produire des lots en routine, les équipements, installations, systèmes et utilités doivent avoir été qualifiés préalablement.

Selon les BPF, la qualification est « l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. » [3] L'exercice de qualification doit démontrer que les équipements et systèmes peuvent fonctionner avec constance dans les limites et tolérances établies. Une simulation des conditions « worst case » de production est généralement créée pour garantir au mieux la fiabilité du procédé.

Une attention particulière doit être portée sur les variations météorologiques des saisons pour la qualification des utilités (système de chauffage, de climatisation, de ventilation, etc.)

La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée, dans un ordre logique. Cet ordre est décrit en figure 4, dans un schéma appelé « modèle en V de la qualification ».

Elaboration d'un cahier des charges, ou URS (User Requirement Specification), qui va définir les exigences et les requêtes pour pouvoir répondre aux besoins de qualité, de sécurité et de productivité. L'URS est un point de référence tout au long de la validation.

Qualification de Conception (QC) : c'est une vérification documentée qui permet de s'assurer que la documentation et les spécifications techniques et fonctionnelles du fournisseur sont en accord avec l'URS préalablement établit et les BPF en vigueur. Les spécifications fonctionnelles décrivent les fonctions à assurer par le système pour répondre aux besoins de l'utilisateur, alors que les spécifications techniques décrivent les contraintes et les environnements dans lesquels doit évoluer le système.

Tests d'acceptation en usine (FAT) / Tests d'acceptation sur site (SAT) : L'équipement peut être testé et évalué chez le fournisseur avant livraison, d'autant plus s'il s'intègre dans une nouvelle technologie ou une technologie complexe. L'équipement, avant installation, doit être validé conforme à l'URS. Les SAT sont des tests d'équipements qui peuvent être réalisés sur le site. Ils regroupent toutes les activités d'inspection et d'essai qui montrent que les équipements sont montés correctement et s'interfacent de façon satisfaisante avec les autres systèmes ou périphériques. [6]

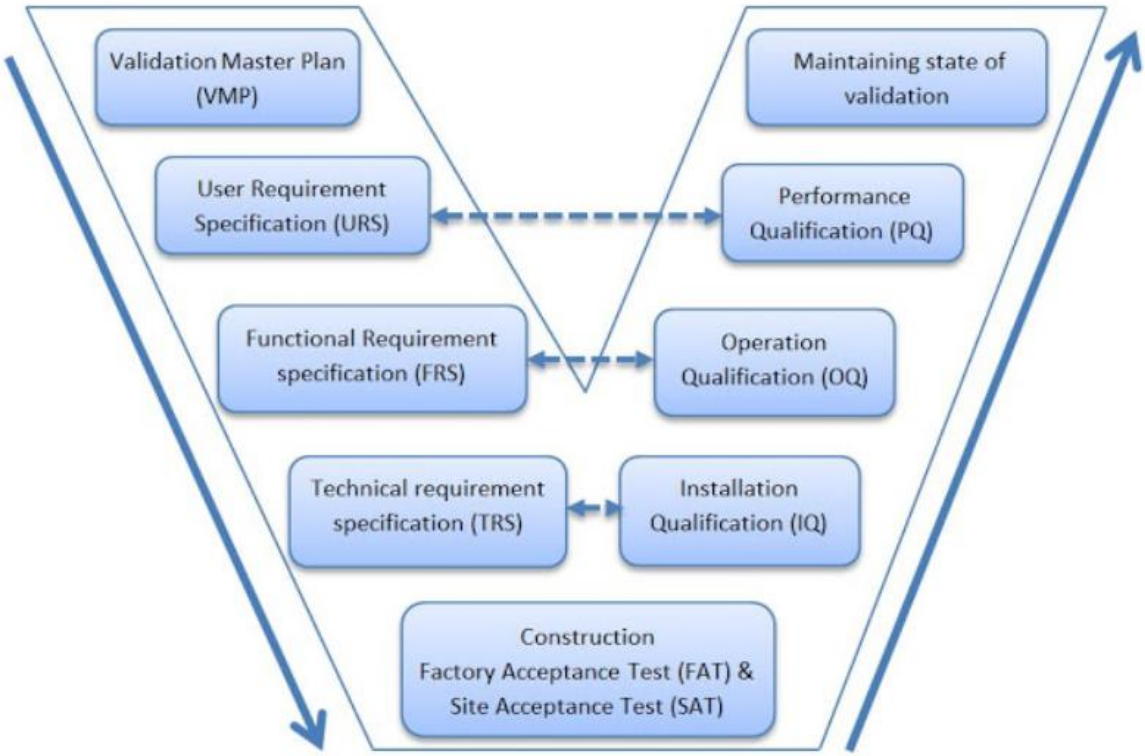
La qualification d'installation (QI) est la preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs. [3]

La qualification opérationnelle (QO) est la preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies. Ces tests sont réalisés à blanc (par exemple sur des placebos) et dans des conditions représentatives des conditions de routine, ou éventuellement dans des conditions extrêmes. La QO peut être réalisée en même temps que la QI, et va permettre de finaliser les procédures standards de fonctionnement de définir les exigences en termes de formation.

Les QI et QO peuvent ne pas être réalisées sur site si des FAT ont été réalisés et qu'il est démontré que le transport et l'installation de l'équipement en usine, n'ont aucune incidence sur sa fonctionnalité.

La qualification de performance (QP) est la preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble, peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées, en accord avec l'URS préalablement établit. La QP est réalisée avec les produits de fabrication. Tous les produits n'ont pas à être testés, si les résultats sont conformes pour un produit « worst case », dont le comportement est jugé comme le plus critique ou pour un produit ayant un comportement équivalent.

Figure 4 : Modèle en V de la qualification [19]



2.3.2 Validation de nettoyage

Le nettoyage des équipements fait partie du procédé pharmaceutique. La conception des équipements de production doit permettre un nettoyage et une inspection visuelle facile.

Afin que la qualité des produits fabriqués sur un équipement soit conforme aux spécifications, l'efficacité des procédés de nettoyage doit être démontrée scientifiquement et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées, spécifiques ou non spécifiques.

La validation des procédés de nettoyage des équipements dédiés n'est généralement pas nécessaire pour la recherche des résidus de principes actifs. Les locaux de production (cloisons, sols, plafonds, ...) ne font pas l'objet de validation du nettoyage dans la mesure où le risque de contamination des produits fabriqués par les résidus potentiels subsistant sur ces composants est considéré comme nul. [20]

La contamination résiduelle doit satisfaire aux limites résiduelles acceptables établies concernant d'une part les résidus de principes actifs et de détergents, et d'autre part la contamination microbienne.

Le plan maître de validation annuel (VMP) définit le planning et la nature des projets de validation des procédés de nettoyage à réaliser.

Un protocole est élaboré afin de déterminer la mise en œuvre pratique de la validation d'un procédé de nettoyage. Un rapport de validation reprend l'ensemble des résultats obtenus et leur évaluation.

2.3.3 Validation de stockage = Holding Time

Un intermédiaire de production existe dès lors que la forme chimique ou physique du produit change entre des étapes consécutives de production.

Après chaque étape de production, l'intermédiaire de production peut être stocké. Ce stockage peut être exceptionnel (suite à un problème technique par exemple) ou, au contraire, faire partie intégrante du processus de fabrication (stockage de produits vracs avant conditionnement).

La durée du stockage peut influencer l'efficacité et la pureté du principe actif ainsi que l'aspect ou les propriétés physiques et mécaniques du produit. C'est pourquoi la durée de stockage des intermédiaires doit être validée.

La stratégie de validation peut être basée sur une méthodologie de groupage et de définition de « worst case », par analyse de risques. Une analyse effectuée sur tous les intermédiaires de production permet de déterminer les intermédiaires les plus critiques.

Pour le moment, les autorités de santé ne se sont pas réellement prononcées sur le cas des validations de temps de stockage. Les validations de Holding Time sont alors, généralement, basées sur l'expérience acquise du site pendant la fabrication des produits, mais également ponctuellement sur les spécifications des fabricants.

2.3.4 Validation du transport

Les produits finis, les médicaments expérimentaux, les produits intermédiaires et vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, aux conditions décrites sur l'étiquetage (qui doit être approuvé), conformément au fichier des spécifications du produit, ou comme justifié par le fabricant. [3]

Concernant le transport, une évaluation des risques doit être effectuée pour juger de l'incidence des variables autres que les conditions contrôlées ou surveillées en permanence, par exemple les retards durant le transport, les dispositifs de surveillance défaillants, le niveau de remplissage d'azote liquide, la sensibilité du produit et tout autre facteur pertinent.

Comme pour la qualification des utilités, une vigilance accrue doit être portée aux variations saisonnières et à leur influence pour le produit.

À cause des conditions variables pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, sauf justification contraire.

2.3.5 Validation des techniques analytiques

La qualité d'un produit est notamment démontrée par les résultats obtenus lors des tests analytiques, en cours de process ou à libération.

Comme pour les process de fabrication ou de conditionnement, les techniques analytiques doivent être validées. Elles doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée. [7]

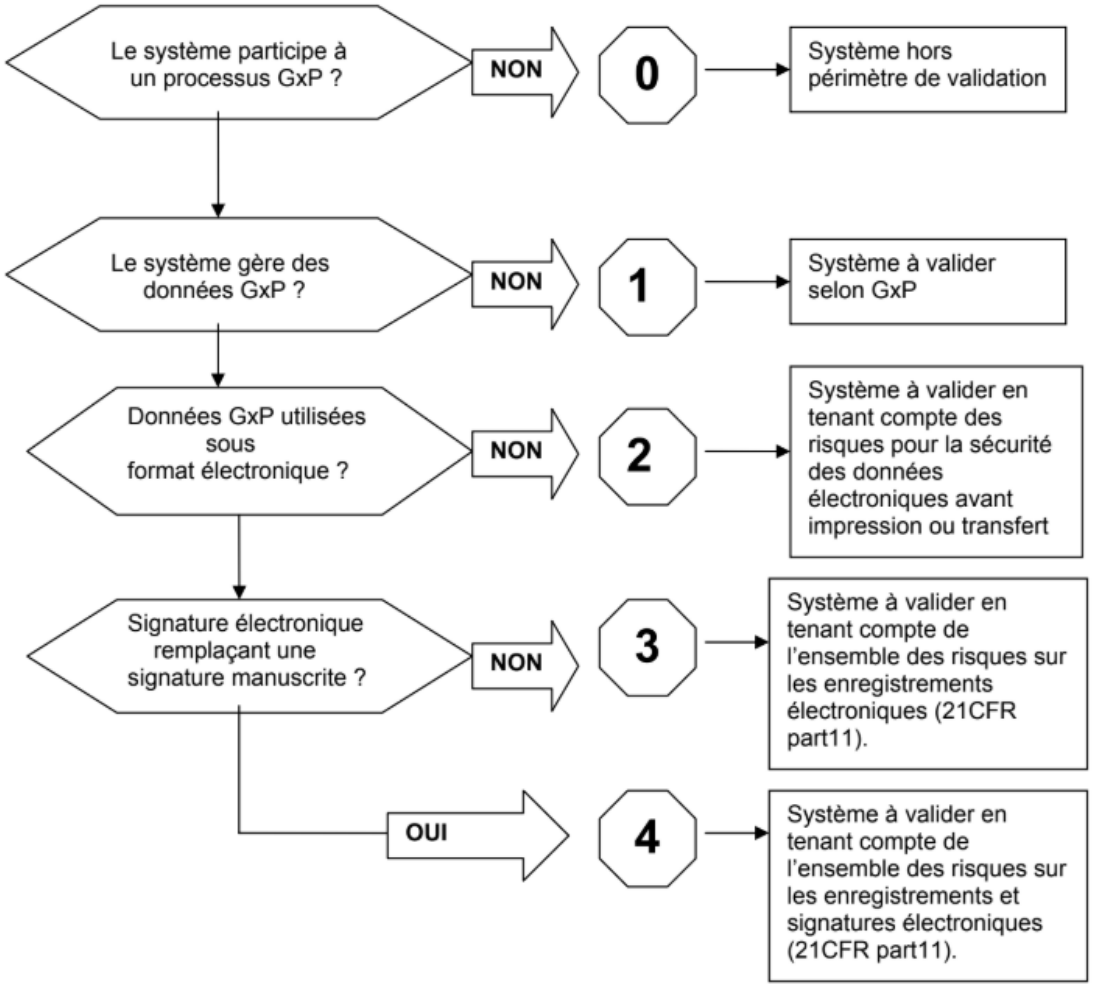
2.3.6 Validation des systèmes informatisés

L'annexe 11 des BPF traite des systèmes informatisés. Le chapitre 4 de cette annexe est consacré à la validation des systèmes informatisés.

La validation informatique consiste à prouver documentairement, que le système informatisé a été développé dans les standards de qualité, qu'il est adapté à l'usage prévu, qu'il continue de répondre aux critères définis durant son utilisation, qu'il est protégé contre tout accès ou intervention non autorisé et qu'il fonctionne sous contrôle.

Les systèmes informatisés varient considérablement en taille et en complexité. Ils s'étendent du fichier utilisé en instrumentation analytique, au système complexe de contrôle de procédé d'une usine. Les systèmes informatisés et logiciels concernés sont généralement ceux en relation avec les activités de fabrication et conditionnement, de gestion de production, d'assurance qualité, de maintenance et du laboratoire de contrôle. Le niveau de criticité de tous les systèmes informatisés peut être évalué selon le processus suivant (figure 5) :

Figure 5 : Détermination de la criticité des systèmes informatisés [21]



2.4 Maitrise des changements

Le contrôle des changements est un système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système. [3]

La maitrise des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traitée au sein du système qualité pharmaceutique.

En cas de changement planifié, des procédures écrites doivent décrire les mesures à prendre afin d'évaluer l'impact du changement sur la qualité et la reproductibilité du produit.

La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système. Ceci, afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé. [3]

Après mise en œuvre du changement, une évaluation de l'efficacité, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

Chapitre III. Les formes orales solides

1 Panorama des formes solides existantes

1.1 Poudres

Selon la Pharmacopée européenne, une poudre est une préparation constituée de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. [23]

La Pharmacopée européenne, sur la base d'un tamisage, définit quatre classes de poudres : grossières, modérément fines, fines et très fines. Pour cette analyse granulométrique, la poudre est pesée avant la réalisation du tamisage sur un équipement vibrant composé de tamis dont les mailles sont de plus en plus petites. A la fin du tamisage, les masses retenues sur chaque tamis sont pesées afin d'observer la répartition granulométrique. Les différentes catégories sont répertoriées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Classification des poudres selon leur taille

Dénomination des poudres	Plus petit tamis, laissant passer au moins 60 % de poudre	Taille de la maille correspondante
Poudre "grossière"	Tamis n° 1400	0,800 mm
Poudre "modérément fine"	Tamis n° 355	0,500 mm
Poudre "fine"	Tamis n° 180	0,250 mm
Poudre "très fine"	Tamis n° 125	0,125 mm

La pharmacopée européenne décrit aussi des méthodes permettant d'apprécier certaines de leurs caractéristiques : surface spécifique, hygroscopie, aptitude à l'écoulement, mouillabilité, indice de compressibilité.

Les modes de préparation des poudres sont très divers et dépendent de l'origine et de la nature des matières premières. Elles peuvent être obtenues par dessiccation, broyage ou encore tamisage.

Les poudres peuvent être simples (un seul principe actif ou un seul excipient), ou composées (le ou les PA sont alors dilués dans une poudre inerte).

Les poudres peuvent être utilisées telles quelles ; elles sont alors conditionnées dans des paquets ou des sachets, ou plus souvent mises dans des gélules. Mais les poudres sont, majoritairement, utilisées dans la fabrication d'autres formes sèches. [22]

1.2 Capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant une dose unitaire de principe actif. [24]

L'enveloppe est faite à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. Le contenu de la capsule peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse et être de composé d'une ou plusieurs substances actives et d'excipients éventuels (solvants, diluants, lubrifiants, désagrégeants, etc.). Mais, ce contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe, qui, en revanche, sera profondément altérée par les sucs digestifs pour permettre la libération du contenu.

1.2.1 Cachets

Un cachet est une forme galénique, inventée par S. Limousin en 1875, et qui n'est plus utilisée aujourd'hui. C'est une forme solide unitaire, formée de deux cupules en pain azyme cylindriques et aplaties, soudées par voie humide ou emboîtées l'une dans l'autre. Le cachet peut contenir une ou plusieurs substances actives et / ou excipients, sous forme de poudre, pour une administration par voie orale. [25]

A la pharmacopée européenne, les cachets sont considérés comme une catégorie de capsules ; mais sont délaissés au profit des gélules.

1.2.2 Capsules molles

Les capsules molles sont de formes variées et comportent une enveloppe faite d'une seule partie, qui est plus épaisse que celle des capsules dures. L'enveloppe est souple grâce à l'introduction de glycérine. Le contenu est liquide (solution, dispersion) ou pâteux.

Les capsules molles peuvent être obtenues selon deux procédés de fabrication : par injection et soudure spontanée pour les capsules ovoïdes ; par le principe de la goutte pour les capsules sphériques. La fabrication de l'enveloppe et le remplissage des gélules doivent se faire simultanément.

1.2.3 Capsules dures = gélules

Les gélules sont des capsules dures, cylindriques, faites de deux parties à fond hémisphérique, ouvertes à une extrémité et s'emboîtant l'une dans l'autre.

Selon l'ANSM et la Pharmacopée française, il est défini huit tailles de gélules différentes, allant de la taille 000, la plus grande, à la taille 5, la plus petite (voir tableau 3). [24] Les deux parties (le corps et la tête), composant ces gélules, peuvent être de couleurs différentes.

Tableau 3: Table de correspondance entre taille de gélules et volume de remplissage [25]

Gélule n°	Volume de remplissage pour une gélule fermée (mL)	Taille (mm)
000	1,5	26
00	0,9	23
0	0,7	22
1	0,5	19
2	0,4	18
3	0,3	16
4	0,2	14
5	0,15	11

Le remplissage des gélules se fait en aval de la fabrication des enveloppes. Cette fabrication de l'enveloppe de la gélule se fait d'ailleurs, généralement, au sein d'un laboratoire sous-traitant, expert dans la fabrication de capsules dures. Ces gélules sont envoyées pré-emboitées au client, qui réalise ensuite l'étape de remplissage.

En fonction des excipients utilisés dans la fabrication des enveloppes ou de la forme galénique du contenu, certaines propriétés peuvent être apportées aux gélules : gastro-résistance (utilisation d'excipients insolubles en milieu acide comme l'acétophtalate de cellulose), libération modifiée (utilisation de sphéroïdes médicamenteux à libération variable, contenus dans la capsule).

C'est généralement une poudre qui est utilisée dans le remplissage des gélules, mais on peut également trouver des formes différentes comme des granulés, des microgranules, d'autres gélules, des comprimés, ou même des liquides et des semi-solides. La figure 24 recense différentes utilisations des gélules.

Figure 6 : Différents contenus des gélules [24]

La fabrication de gélules peut avoir certaines complications. La problématique la plus importante est de garantir un remplissage homogène de toutes les gélules et une régularité de la dose remplie :

- Si le PA est en faible quantité, le facteur clé est l'homogénéité de mélange ; il faut garantir que le PA soit dans les quantités acceptables pour chaque gélule.
- Le mélange est susceptible de se tasser de façon excessive, il y aura alors des différences de remplissage entre les premières et les dernières gélules remplies.
- Si le mélange présente une masse volumique trop faible et qu'il est électrostatique, alors la maitrise du remplissage peut être difficile et des pertes de matière peuvent être observées.
- Certaines poudres ne peuvent être réparties en gélules : poudres riches en eau (mauvaise conservation au stockage) ; poudres de bas point de fusion (risques de collage) ; poudres abrasives (risques d'usure des outils) ; poudres fibreuses (risques d'enrayage de la machine). [24]

Les conditions pour un bon remplissage sont donc :

- Maitrise de la taille et de la forme des particules (100 – 150 µm)
- Uniformité de la granulométrie
- Homogénéité du mélange
- Masses volumiques proches entre les différentes matières premières
- Propriétés d'écoulement moyennes (ni trop bonnes ni trop mauvaises)
- Maitrise du taux d'humidité
- Bonne aptitude au tassement sous pression

Si ces conditions sont remplies, il peut être préférable d'opter pour une fabrication de gélules plutôt qu'une fabrication de comprimés. En effet, pour des coûts de fabrication quasiment identiques, la fabrication de gélules (par compresso-doseur ou par disques de dosage) nécessite moins d'excipients, moins de contrôles en cours de fabrication, moins d'étape de fabrication et donc moins de temps que la fabrication de comprimés (voir tableau 4); d'autant que le remplissage de gélules demande généralement peu de réglages comparé à la compression. Le coût inférieur d'une opération de fabrication de gélules reste tout de même à nuancer, car l'achat de gélules vides à remplir, peut être coûteux.

Les gélules présentent également une forme de choix dans le cadre d'essais cliniques, car elles masquent parfaitement le goût du PA et peuvent être, visuellement, exactement similaires entre placebo et verum.

Tableau 4: Comparaison des étapes de fabrication entre comprimés et gélules

Comprimés	Gélules
Pesée	Pesée
Mélange	Mélange
Granulation	Remplissage
Séchage	Conditionnement
Calibration	
Ajout de phases externes	
Compression	
Conditionnement	

1.3 Granulés

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. [27]

Les granulés peuvent contenir une ou plusieurs substances actives ainsi que d'éventuels excipients. Ils peuvent être colorés et sont destinés à la voie orale, sous diverses formes : à avaler tel quel, à croquer, à dissoudre ou à disperser dans l'eau ou dans un liquide approprié avant administration. Il existe aussi des granulés effervescents (mélange de deux granulés : l'un contenant du carbonate et l'autre de l'acide organique). Les granulés peuvent également être contenus dans une gélule pour en faciliter la prise.

Les granulés servent surtout comme produits intermédiaires dans la préparation de comprimés. Ce point sera repris dans le chapitre portant sur les comprimés.

1.4 Pastilles

La pastille est une forme pharmaceutique unidose solide, dure, obtenue par moulage, et constituée d'une ou plusieurs substances actives, habituellement incorporées dans un excipient aromatisé et sucré (du saccharose généralement). Les pastilles sont destinées à être sucées et à se dissoudre ou à se désagréger lentement dans la bouche, afin d'exercer généralement une action locale dans la cavité buccale et la gorge. [28]

Des formes sans sucre peuvent être obtenues en remplaçant le saccharose par du sorbitol ou du maltitol.

1.5 Comprimés

Un comprimé est une préparation solide contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, obtenue par agglomération d'un volume constant de particules, par compression ou par tout autre procédé approprié tel que l'extrusion ou le moulage. [29]

Outre les substances actives, les comprimés contiennent généralement plusieurs excipients : diluants, liants, désagrégeants, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants, aromatisants, ou encore des composés pouvant modifier la libération de la substance active.

Un comprimé se compose donc d'un ou plusieurs principes actifs, et de plusieurs excipients. Ces excipients sont ajoutés dans le but de permettre l'étape de compression, mais également en vue d'améliorer la conservation du produit, et d'améliorer ses propriétés organoleptiques ou pharmacocinétiques.

Quand ils sont administrés par voie orale, les comprimés sont destinés à être soit avalés, soit croqués, soit dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration. Certains doivent être gardés en bouche pour y libérer la substance active.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Sur ces comprimés, on peut trouver des barres de sécabilité, des barrettes de confort ou des gravures. [29] La forme du comprimé, sa couleur et ses éventuelles gravures permettent son identification. Les barres de sécabilité permettent la prise du comprimé en plusieurs fois. La plupart de ces formes différentes sont répertoriées dans la figure 7.

Figure 7 : Différentes formes de comprimés [30]

Toutes ces variétés de formes de comprimés peuvent être obtenues grâce aux différentes géométries appliquées à la triplette « matrice – poinçon inférieur – poinçon supérieur », constituant l'outillage de compression. Les comprimés peuvent ainsi être « personnalisables », par leurs formes, leurs couleurs, ou leurs gravures ; ce qui permet de lutter contre d'éventuelles contaminations croisées ou inversions chez le patient.

Les comprimés présentent également l'avantage d'être faciles à prendre pour les patients, car ils sont souvent petits et solides. Corrélés à une voie d'administration orale relativement connue de tous, les comprimés permettent, en général, une bonne observance des traitements. [31]

Par sa forme sèche, le comprimé se conserve plus longtemps que les formes liquides. Par ailleurs, l'ajout de conservateur parmi les excipients, permet d'allonger la durée de vie du médicament.

Les différentes formulations possibles des comprimés permettent une modification de la libération des substances actives dans l'organisme (libération prolongée, retardée, modifiée, intestinale, buccale, etc.), mais également de masquer les goûts et / ou odeurs désagréables de certains principes actifs.

Enfin, les comprimés présentent l'avantage d'être facilement productibles à échelle industrielle avec des rendements élevés, un rapport qualité / prix positif et une bonne maitrise des procédés (dosage précis à +/- 1 % du comprimé).

1.5.1 Comprimés nus

Les comprimés nus, ou comprimés non enrobés, sont des préparations solides simplement constitués d'un mélange de poudre comprimée, sans ajout de couche d'enrobage. Les comprimés nus dont le délitement a lieu dans l'estomac, sont appelés « comprimés conventionnels ».

Les comprimés nus peuvent être simples ou multicouches.

1.5.2 Comprimés enrobés

Selon la Pharmacopée européenne, le comprimé enrobé est un « comprimé recouvert d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses, telles que résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et parfois aromatisants et substances actives. » [32]

Si la couche recouvrant le comprimé est une couche fine (20 – 100 µm), le comprimé est dit comprimé pelliculé. Lorsque la couche est épaisse et composée de sucre, alors le comprimé est appelé comprimé dragéifié.

Il y a plusieurs intérêts à enrober un comprimé :

- L'enrobage peut masquer les propriétés organoleptiques désagréables (goût, odeurs) et ainsi faciliter l'observance ;
- L'enrobage peut être esthétique. Il permet alors de cacher les défauts du comprimé nu (notamment une éventuelle hétérogénéité de couleur provoquée par le PA), de faciliter la distinction entre les comprimés en étant plus facilement identifiable ou encore avoir simplement un aspect marketing (notamment pour les médicaments OTC) ;
- L'enrobage permet la réduction de poussière, ce qui est intéressant dans le cadre du conditionnement (amélioration de la productivité car la poussière peut enrayer la machine, absence de poussière dans les blisters, etc.) ;
- L'enrobage permet d'améliorer les propriétés mécaniques des comprimés, leur permettant d'éviter une détérioration physique lors du conditionnement ou du transport) ;
- Protection de PA fragiles vis-à-vis de conditions physico-chimiques extérieures défavorables (lumière, humidité)
- Modification des profils de libération des PA (formes entériques / gastro-entériques, formes à libération prolongée, formes à libération différée, etc.). [33]

1.5.3 Comprimés effervescents

Selon la Pharmacopée européenne, un comprimé effervescent est un comprimé non enrobé, contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en milieu aqueux, pour donner des sels et un dégagement de dioxyde de carbone.

Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. L'effervescence créée va permettre une libération accélérée de la substance active par fragmentation du comprimé.

Si des excipients particuliers sont généralement utilisés pour créer cette propriété effervescente (bicarbonates, acides organiques, etc.), certains principes actifs peuvent jouer le rôle de carbonates, de bicarbonates ou d'acides ; comme l'acide ascorbique ou l'acide acétylsalicylique.

Le carbonate ou bicarbonate réagit dans l'eau avec l'acide pour créer du dioxyde de carbone. C'est ce dioxyde de carbone, qui va jouer le rôle d'agent désintégrant du comprimé.

La forte réactivité à l'eau impose la préparation de ces comprimés effervescents dans des conditions particulières. Aucun lubrifiant ne peut être utilisé, ce qui entraîne des difficultés mécaniques de production (grippage). L'humidité de l'atelier de fabrication doit aussi être contrôlée et le conditionnement doit assurer une parfaite imperméabilité à l'humidité. Un dessicant pourra même être ajouté dans le couvercle d'un tube rigide de conditionnement.

En dépit de ces paramètres de fabrication et de conservation difficiles à assurer, les comprimés effervescents sont utiles lorsque le PA est difficile à digérer ou qu'il est sensible au pH. Il peut également bénéficier d'un effet placebo supplémentaire, lié à l'effet visuel et auditif qu'il exerce.

1.5.4 Comprimés orodispersibles

Les comprimés orodispersibles sont destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. Comme les comprimés effervescents, ils font partie de la catégorie des médicaments à libération accélérée.

A la différence d'un comprimé sublingual, le comprimé orodispersible est placé sur la langue mais absorbé au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, lorsqu'il s'est dispersé en bouche. En effet, le comprimé sublingual se place sous la langue, pour une absorption du principe actif par la muqueuse sublinguale, sans premier passage hépatique. [34]

Les comprimés orodispersibles sont particulièrement indiqués chez des patients souffrant de trouble de la déglutition.

1.5.5 Comprimés à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée* sont des comprimés pour lesquels un contrôle de la libération du PA va permettre une concentration de celui-ci la plus constante possible dans le temps.

Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme, et qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement.

L'intérêt de cette libération prolongée est de présenter un profil cinétique « d'ordre zéro », indépendant du temps et des variables biologiques liée au milieu environnant. Ce profil correspondrait à un idéal recherché et permettrait :

- La réduction des prises journalières,
- L'accroissement du confort du malade,
- L'amélioration de l'observance du traitement (notamment grâce à la réduction des prises),
- La diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

1.5.6 Comprimés à libération retardée

Les comprimés à libération retardée* sont aussi appelés comprimés à libération différée*. La libération différée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac. On parlera dans ce cas de comprimés gastro-résistants.

Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnants comme le pH, ou la présence d'enzymes du haut du tractus gastro-intestinal. Elles peuvent aussi permettre de protéger les muqueuses intestinales. Enfin elles peuvent permettre de différer la libération du PA pour réduire le nombre de prises médicamenteuses ou également d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif. [35]

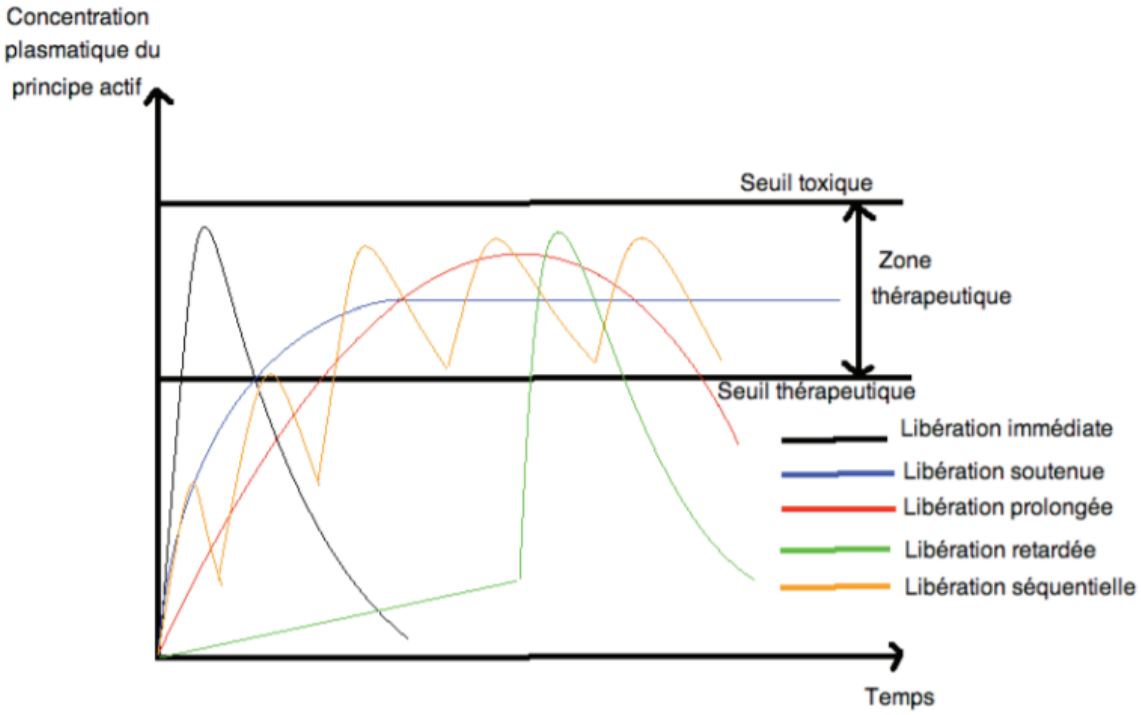
Elles sont obtenues via un procédé d'enrobage mettant en œuvre des substances insolubles en milieu acide et / ou en fabriquant un comprimé très dur.

1.5.7 Comprimés multicouches

Les comprimés multicouches sont des comprimés contenant une ou plusieurs substances actives et faits de plusieurs couches de compositions différentes qui peuvent être concentriques (enrobage à sec) ou parallèles (compressions successives de couches d'un matériel différent).

Les comprimés multicouches sont utilisés soit pour tenir séparées plusieurs substances actives soit pour obtenir une libération prolongée. Dans ce cas, le système de libération est appelée libération séquentielle*. Ils vont alors permettre de maintenir des concentrations plasmatiques comprises dans la marge thérapeutique, en libérant de façon séquentielle une quantité déterminée de PA.

Figure 8 : Différents profils de libération des PA des formes solides à administration orale [35]



* Des définitions différentes sont données selon les auteurs et les sources. Aucun consensus n'est bien établit concernant ces terminologies et les définitions qui leurs sont associées.

2 Le procédé de fabrication de comprimés nus

2.1 Association de principes actifs et d'excipients

2.1.1 Définitions

Le principe actif (PA), ou substance active, est la molécule présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques, diagnostiques ou préventives. [36]

Les excipients sont des substances qui doivent être inertes vis-à-vis du PA. Ils influencent les propriétés du comprimé (comprimabilité, temps de désagrégation, friabilité, dureté, écoulement de la poudre, etc.) et facilitent les opérations industrielles. Ils jouent un rôle important dans la mise en forme pharmaceutique, la stabilité du médicament et sa diffusion dans l'organisme. [36]

Un comprimé est donc une préparation solide, contenant une association d'une ou de plusieurs substances actives, et de plusieurs excipients, qui vont permettre la compression d'un volume de particules agglomérées.

Il existe de nombreux excipients différents et le choix des excipients utilisés se fera à l'issue de l'étape de développement dans le cycle de vie du produit. A noter que le procédé de fabrication d'un excipient peut avoir une influence sur ses propriétés. Ainsi, un même excipient fabriqué par deux fournisseurs différents peut présenter des comportements sensiblement différents.

Ces caractéristiques techniques particulières nécessitent que les excipients soient attentivement choisis et étudiés lors des étapes de R&D et de transfert industriel. L'impact sur la robustesse du procédé de fabrication nécessite donc, d'un point de vue réglementaire, que les excipients répondent aux spécifications des Pharmacopées, et notamment en termes de puretés.

On retrouve plusieurs classes d'excipients pouvant être utilisés dans les formes sèches.

2.1.1.1 Les diluants

La fonction majeure du diluant est de permettre d'obtenir une masse de comprimé suffisante. Ils possèdent donc essentiellement un rôle de remplissage en occupant en grande partie le volume du comprimé. Mais l'excipient est souvent choisi en fonction de ses propriétés secondaires (granulométrie, compatibilité avec le PA, écoulement, cohésion, etc.). [36]

Les principales familles de diluants sont les amidons, les sucres, les polyols, ou encore les celluloses.

2.1.1.2 Les liants

Les liants (ou agglutinants) ont pour fonction de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Ils permettent ainsi d'obtenir une cohésion de la poudre nécessaire à la formation des comprimés, mais ils peuvent

également ralentir la libération du principe actif s'ils sont en concentration importante (effet matriciel). [36]

Les principales familles de liants sont les amidons, les sucres, les gommes arabiques, les dérivés cellulosiques, les polyvinylpyrrolidones (povidones), etc.

2.1.1.3 Les agents de désagrégation

Les agents de désagrégation (ou désagrégeants ou délitants) ont pour rôle d'augmenter la vitesse de désagrégation dans l'eau ou dans les sucs digestifs et de favoriser ainsi la biodisponibilité du principe actif.

Ils sont incorporés au mélange pendant la granulation ou juste avant la compression, et leur choix se fait en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé.

Il est recourt en majorité à des agents gonflants très hydrophiles mais non hydrosolubles, et qui sont destinés à faire éclater la texture du comprimé. Il existe également des agents très rapidement hydrosolubles, destinés à fragiliser la texture du comprimé dès son immersion dans l'eau. [36]

Les délitants les plus utilisés sont les dérivés cellulosiques (cellulose, carboxyméthylcellulose, croscarmellose), l'amidon et ses dérivés ou encore la polyvidone réticulée.

2.1.1.4 Les lubrifiants

Les lubrifiants présentent deux fonctions majeures :

- Amélioration de l'écoulement. C'est le cas du talc ou de la silice colloïdale, dont le rôle est de favoriser la fluidité du mélange. Ils vont permettre le bon remplissage des matrices en compression et donc l'obtention de comprimés avec un poids homogène et régulier sur l'ensemble de l'étape de compression.
- Pouvoir anti-adhérent et anti-friction. C'est le cas du stéarate de magnésium ou encore de l'acide stéarique. Ils permettent d'éviter le collage du comprimé aux poinçons et le phénomène de grippage des comprimés dans les matrices lors de leur éjection. Ils vont également

permettre de diminuer les frictions entre les particules lors de la compression. La force de compression est ainsi mieux transmise dans la masse du grain. [36]

Les lubrifiants sont incorporés juste avant la compression en très faible quantité, 0,5% à 2% du grain. En effet, une forte concentration de lubrifiants entrainerait une diminution de la cohésion des particules.

2.1.1.5 Les autres adjuvants

Beaucoup d'autres excipients peuvent être utilisés dans le cadre de la fabrication de comprimés. Le recours à un excipient particulier va dépendre de l'objectif du comprimé et des propriétés que peut lui apporter cet adjuvant.

La fabrication de comprimés effervescents nécessite l'ajout d'excipients particuliers doués de pouvoirs spécifiques. L'effervescence est obtenue par la réaction d'un acide organique sur un carbonate en milieu aqueux. Les acides organiques les plus couramment utilisés sont : l'acide citrique, anhydre ou monohydraté (plus rare) et l'acide tartrique. Les précurseurs de gaz carboniques courants sont le bicarbonate de sodium, le carbonate disodique, le carbonate de calcium ou encore le carbonate monopotassique. Le rapport acide / carbonate sera ajusté pour obtenir la désagrégation suffisante du comprimé, mais aussi, éventuellement, pour créer un pH favorisant la dissolution des substances actives. [36]

Dans le cadre de comprimés enrobés, des excipients spécifiques pourront être utilisés :

- Excipient pour dragéification : Généralement un sirop de sucre, permettant de « monter » la dragée. La coloration est effectuée dans la masse ou par coloration d'une couche externe. Des produits de brillantage (cires, macrogols) sont appliqués en fin d'opération afin de permettre l'obtention d'une dragée à l'aspect brillant.
- Excipient pour pelliculage : Présenté sous forme de suspension ou de solution de pelliculage. La formule choisit va souvent contenir plusieurs excipients :

- Un solvant aqueux ou organique, permettant la pulvérisation de la suspension ou de la solution sur les comprimés.
- Un filmogène, qui forme un couple avec le solvant choisit. Le filmogène aura une influence sur la désagrégation du comprimé et donc sur son type de libération (gastro-soluble, gastro-résistant, à libération prolongée, etc.).
- Un plastifiant, dont le rôle est d'augmenter la plasticité du film et de diminuer sa température de transition vitreuse.
- Un colorant, généralement mélangé à du dioxyde de titane pour augmenter le pouvoir couvrant et améliorer la répartition de la couleur.

Aujourd'hui, un vrai marché s'est développé pour la préparation de pelliculage « tout-en-un ». Des sociétés se sont spécialisées dans la fabrication d'excipients sous forme de poudres ou de granulés, prêts à l'emploi et regroupant déjà plusieurs excipients différents (filmogène, plastifiant, colorant, etc.) qu'il ne reste qu'à mélanger au solvant. Ces formes toutes faites permettent de diminuer les risques industriels et permettent de diminuer le nombre d'excipients à acheter, enregistrer, analyser et stocker. [36]

On trouve également des adjuvants utilisés à but marketing comme les colorants, qui sont référencés sur une liste autorisée dans chaque pays ; ou encore les arômes et les édulcorants, qui vont modifier le goût des comprimés.

Enfin, on trouvera parfois divers autres adjuvants comme des mouillants (des tensio-actifs augmentant la vitesse de dissolution de la matière active), des substances tampons (diminuant l'acidité gastrique de certaines substances actives comme l'aspirine) ou encore des conservateurs.

2.1.2 Caractéristiques d'obtention d'un comprimé

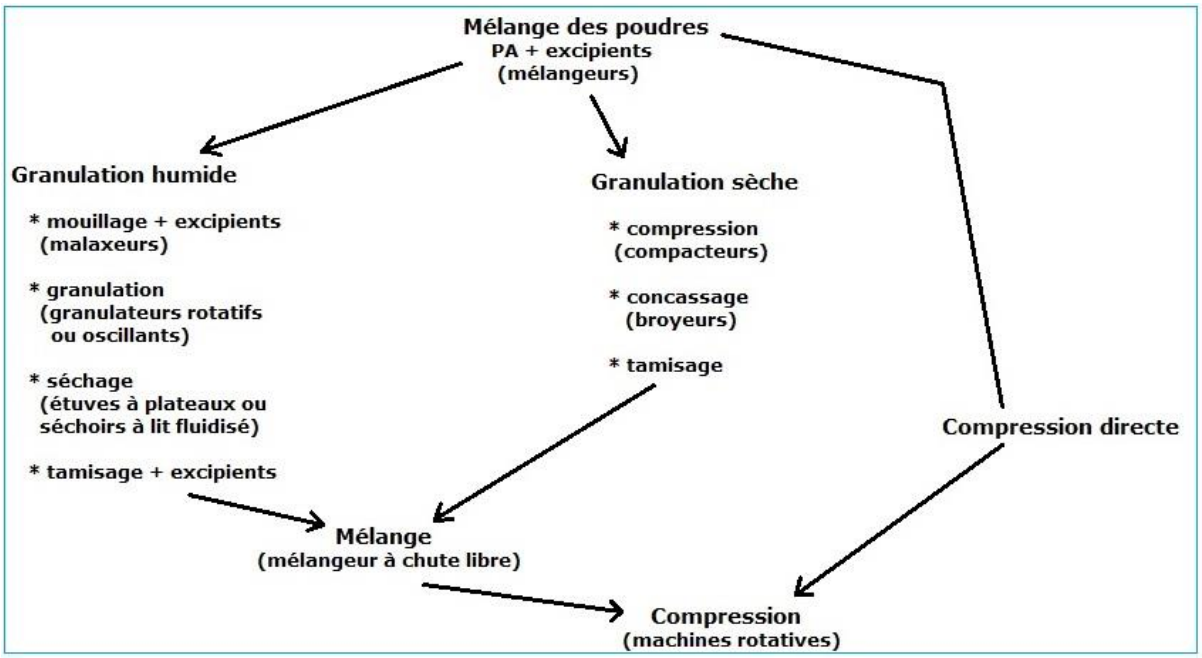
Bien que le procédé de fabrication de comprimé soit simple, sa réalisation se révèle assez complexe. En effet, il ne suffit pas de placer la poudre de comprimé dans une matrice et d'y exercer une force de compression entre deux poinçons. La poudre à comprimer doit avoir des propriétés physiques et mécaniques particulières :

- La fluidité du mélange de la poudre est importante pour pouvoir assurer un remplissage précis et rapide de la matrice de compression.
- L'homogénéité de la granulométrie doit permettre d'éviter les risques de démélange. La composition doit être sensiblement la même dans chaque comprimé, notamment pour les substances actives.
- Le taux d'humidité du grain ou de la poudre à comprimer doit être contrôlé. Une poudre trop sèche diminuera la cohésion entre les particules, augmentant la friabilité du comprimé et son risque de repasser à l'état de poudre. Alors qu'une poudre ou un grain trop humide risque d'apporter des problématiques de collage avec l'outillage de compression.

L'utilisation de certaines matières est incompatible avec la mécanique de l'opération de compression. En effet, la compression génère une émission d'énergie sous forme de chaleur, rendant impossible l'utilisation de matières premières thermosensibles. Les matières abrasives sont également contre-indiquées car elles peuvent potentiellement endommager l'outillage de compression.

En réalité, très peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. L'addition de plusieurs excipients et la réalisation d'opérations préalables de fabrication comme la granulation, sont souvent nécessaires à l'obtention d'un comprimé. (Voir figure 9)

Figure 9 : Procédés d'obtention d'un comprimé [22]



2.2 Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange)

Sont considérées comme opérations préliminaires, les opérations pharmaceutiques ayant lieu avant l'étape de compression ou de mise en gélules, qui va donner sa forme définitive ou quasi définitive à la forme orale solide.

2.2.1 Pesée

La pesée est, aujourd'hui, généralement réalisée dans des zones de production dédiées, appelées centrales de pesées. Contrairement à la pesée en zone de production, la pesée en centrale de pesées permet d'isoler la pesée, de limiter les risques et d'avoir des équipements parfaitement adaptés à cette étape.

Le principe de la pesée est d'obtenir les quantités de produits et de matières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique.

Que ce soit la pesée de petites quantités (souvent de l'actif ou encore le lubrifiant) ou de quantités plus importantes (jusqu'à centaines tonnes), ces pesées sont tracées dans le dossier de lot. Les balances utilisées doivent être reliées un service permettant l'impression de tickets pour assurer la traçabilité de la pesée.

2.2.2 Broyage

Le broyage va permettre de diminuer la taille des particules d'une poudre, grâce à une contrainte mécanique qui lui est imposée. De la taille des particules, vont dépendre plusieurs facteurs comme la vitesse de dissolution, l'homogénéité de répartition des mélanges pulvérulents, la stabilité des dispersions, la plus ou moins bonne conservation des produits, la biodisponibilité des PA ou encore d'éventuelles interactions physico-chimiques. [37]

Il existe de nombreux broyeurs différents, dont le choix va reposer sur divers éléments (finesse souhaitée du produit, la température maximale admissible, etc.).

Plus un produit est finement séparé en particules élémentaires, plus la surface de contact sera augmentée. Cela va donc augmenter les réactions chimiques et

biologiques. L'homogénéité du mélange ou la rapidité du séchage vont également être augmentés.

Pour un broyage grossier, le choix du broyeur se fait en fonction de la dureté de la matière. On privilégiera notamment des broyeurs à marteaux pour des produits tendres et peu abrasifs (voir figure 10), des broyeurs pendulaires quand les produits ont une dureté moyenne, des broyeurs à boulets ou à billes pour des produits durs et des broyeurs vibrants pour des produits tendres et collants comme le talc ou le stéarate de magnésium.

Pour un broyage moyen, les équipements privilégiés seront des broyeurs à attrition ou des broyeurs à aiguilles (utilisés pour broyer des sucres par exemple).

Pour un broyage plus fin, on utilisera un broyeur à jet d'air, avec lequel le produit va être soumis à des jets d'air continuels, qui vont provoquer des collisions entre les différentes particules qui vont s'éclater en particules fines. Ce procédé possède l'avantage de ne pas causer d'échauffement ni d'adhérence de la poudre aux parois de la chambre de broyage.

D'autres équipements sont adaptés à la fragmentation de produits sensibles à la chaleur ou de produits difficiles à broyés comme des moulins oscillants.

Figure 10 : Moulin à marteaux [38]

2.2.3 Tamisage

Le tamisage consiste à séparer par la taille les particules d'une poudre, en les faisant passer à travers une maille de tamis ; les poudres passées à travers le tamis étant de dimensions inférieures à la maille du tamis. [37]

Le tamisage permet également de définir la granulométrie d'une poudre ; qui peut avoir un impact important sur la compressibilité de celle-ci.

On dénombre trois domaines d'application principaux pour le tamisage :

- Le tamisage « de sécurité », qui permet d'éliminer d'éventuels corps étrangers dans la matière à utiliser. Ce tamisage rapide se fait sur un tamis à mailles relativement grosses.
- Le tamisage granulométrique, qui permet d'éliminer les particules dont la taille est supérieure à celle des mailles du tamis. Au contraire, le tamisage peut aussi permettre de récupérer les particules d'une taille supérieure. Ainsi, un double tamisage est envisageable pour récupérer des poudres d'une taille particulière.
- Le tamisage, permettant le démottage des amas de matières, qui va casser les amas de poudres, qui ont pu se créer par le transport et le stockage des matières (via des tassements ou via l'humidité environnante).

Il existe plusieurs systèmes de tamisage importants :

- Le tamiseur vibrant : permet le passage de la poudre à travers les mailles du tamis. Utilisé pour le tamisage « de sécurité » ou le tamisage granulométrique, ce tamisage nécessite que les produits contiennent une quantité importante de particules inférieures à celle du tamis et que le tamisage ne soit pas trop long. Les charges électrostatiques peuvent, de plus, rendre difficiles ce tamisage. Néanmoins, le tamisage vibrant reste très fréquemment utilisé lors d'un tamisage granulométrique.
- Le tamiseur centrifuge : permet le passage de la matière, mise en mouvement par force centrifuge, à travers une grille fixe. A l'inverse des tamiseurs forcés, ce procédé est non destructif, et leur capacité peut être très importante.

- Les tamiseurs forcés (oscillant ou rotatif) : C'est le mouvement de la pièce intérieure qui permet le passage de la poudre à travers les mailles d'un tamis. Ce procédé, utilisé à des fins de sélection granulométrique ou de démottage d'une matière, s'adapte particulièrement bien aux produits collants ou ayant une forte propension à s'agglomérer. Ils peuvent néanmoins créer des points noirs sur la matière et il convient de vérifier l'intégrité du matériel après utilisation pour éviter tout risque de particules métalliques dans le produit. [37]

2.2.4 Calibrage

Le calibrage est une opération qui consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés.

Contrairement au tamisage ou au broyage, le calibrage peut intervenir à différents stades de la fabrication : avant ou après granulation. En effet, après une granulation humide, il permet d'uniformiser la taille des granulés et de favoriser un séchage régulier. Après un séchage ou après une granulation sèche, il va augmenter la surface spécifique (et donc la vitesse de dissolution et la biodisponibilité du PA), il va améliorer l'uniformité de teneur par augmentation du nombre de particules par unité de masse et va améliorer l'écoulement en favorisant le remplissage des matrices lors de la compression. [37]

A contrario, lors d'un calibrage, certains paramètres sont à surveiller, comme le possible changement de forme polymorphe du PA, la création d'un phénomène d'électrostatisme de la poudre ou encore la formation d'une quantité trop importante de « fines ».

Lors d'un calibrage ou d'un broyage, le cisaillement, l'impact, le concassage et l'attrition sont les principaux modes d'actions utilisés pour réduire la taille des particules. Cette réduction de taille se fait au moyen d'une pâle ou d'un rotor giratoire (comme pour les granulateurs oscillants, les calibreurs coniques ou les broyeurs à marteaux) ou de façon pneumatique (jet d'air). La sélection de l'équipement est critique, car elle va permettre de définir la granulométrie espérée. En effet, l'énergie générée dans la chambre de broyage va directement influer sur la granulométrie.

Des granulateurs oscillants (voir figure 11) sont utilisés lors de granulation sèche ou de granulation humide. Leur mode opératoire consiste à faire passer le granulé à travers la maille de la grille grâce à l'oscillation d'un mobile appelé « rotor ». La grille possède un maillage spécifique à la taille recherchée de la matière. La vitesse du calibrage est réglable. La distance entre la grille et le mobile peut également être adaptée. Elle s'appelle « entrefer ». Un point de vigilance important est à apporter au montage de cet équipement, car un contact entre le rotor et la grille durant le calibrage peut entraîner la déchirure de celle-ci et donc créer un trou plus important que le diamètre d'une maille. Les risques sont alors de retrouver des particules métalliques dans le grain calibré et de permettre le passage de grains non calibrés, donc de taille supérieure au grain normalement calibré.

Figure 11 : Granulateur oscillant [39]

Les calibreurs coniques fonctionnement majoritairement sur le principe du cisaillement de la matière. En effet, dans la chambre de broyage, une pale, avec des bras formant un angle, tourne à l'intérieur d'une grille perforée ayant la même géométrie. Par la rotation de la pale, se forme un phénomène de vortex, qui va accélérer le mouvement des particules qui vont être projetées sur la grille et qui vont passer à travers les ouvertures dont la taille et la géométrie sont définies préalablement. Selon la vitesse de la pale, le profil des bras de la pale ainsi que la taille et la géométrie des perforations de la grille, la granulométrie finale peut être contrôlée et ajustée à la taille désirée.

Dans la fabrication de formes sèches pharmaceutiques, la principale application des broyeurs coniques (voir figure 12) se situe directement après le séchage afin d'obtenir une granulométrie uniforme et constante. Cette étape est critique pour l'obtention d'un écoulement constant et homogène de la poudre. Mais le calibrage peut également être utilisé lors d'une granulation humide, dans une étape appelée « broyage humide » ou « wet milling » en anglais. Cette étape précède le séchage et permet de produire des grains de taille homogène avant d'entrer dans l'équipement de séchage. Cette opération permettra un séchage plus rapide et plus régulier.

Figure 12 : Calibreur conique [40]

2.2.5 Mélange

Le mélange consiste en une association, la plus homogène possible, de plusieurs substances solides, liquides ou gazeuses. Le résultat doit être homogène ; chaque fraction ou dose prélevée au hasard devant contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

Trois mécanismes de base du mélange sont fréquemment décrits :

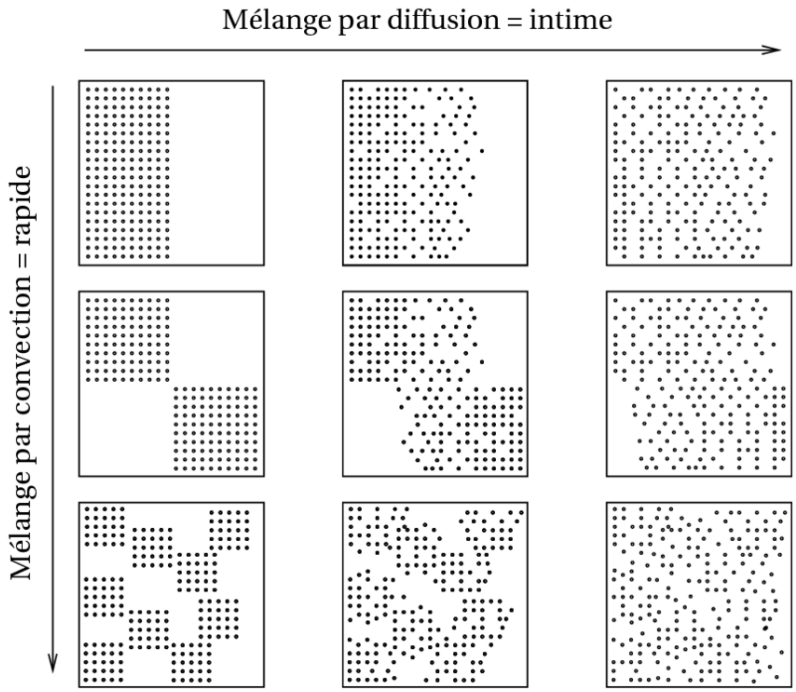
- Mélange par diffusion : déplacement individuel des particules dans des directions aléatoires. Dans le cadre d'un mélange de solides, l'apport d'énergie est nécessaire pour permettre le mouvement, la collision entre

grains et la dispersion des particules. Ces réarrangements ne permettent pas une homogénéité à grande échelle et sont assez lents. (voir figure 13).

- Mélange par convection : déplacement des particules par blocs, nécessitant l'intervention d'une force extérieure, comme une pale d'agitation. (voir figure 13)
- Mélange par cisaillement : déplacement des particules en couches. Ce mouvement, considéré comme une « convection de surface », nécessite également un apport énergétique.

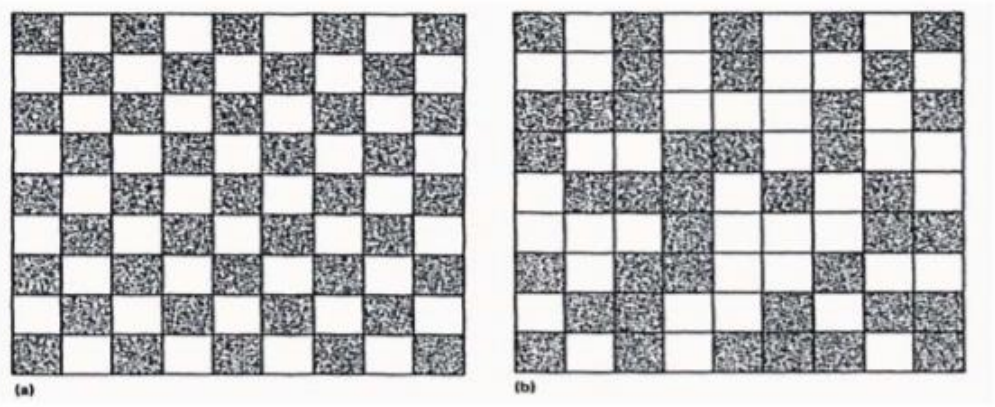
Les mélanges par convection et par cisaillement permettent généralement, d'atteindre rapidement un bon niveau de mélange à l'échelle macroscopique ; alors que le mécanisme de diffusion permet d'obtenir une homogénéité de mélange à échelle microscopique.

Figure 13 : Mélange par convection et diffusion [41]



Un mélange parfait n'étant pas atteignable, l'objectif est d'obtenir un mélange dit « randomisé » ou aléatoire ; représenté par l'image (b) de la figure 14. C'est un mélange pour lequel la probabilité d'obtenir une particule d'un des constituants est la même en tout point du mélange. Pour un mélange contenant peu d'actif, un mélange structuré ou ordonné pourra être privilégié.

Figure 14 : Mélange binaire parfait (a) vs mélange binaire aléatoire (b) [42]



L'homogénéité de répartition est la qualité première d'un mélange. Elle dépend des caractéristiques physiques des poudres à mélanger, de la vitesse et de la durée du mélange. Pour obtenir un mélange homogène et stable, les particules des différents composants doivent être de tailles et de densités voisines et avec un état de surface semblable. En effet, ces paramètres influent sur la capacité d'écoulement de la poudre dans la matrice de compression, et de ce fait sur l'uniformité du poids des comprimés.

Pour obtenir un bon mélange, il peut être nécessaire de passer par des étapes de pré-mélange. En effet, cela permet d'avoir un taux de remplissage adéquat du mélangeur pour faciliter la répartition des particules. La durée du mélange et la vitesse d'agitation sont donc des paramètres très importants à définir pour que le mélange soit homogène.

Pour tous les mélangeurs, les paramètres clés à définir sont : le temps de mélange, la vitesse d'agitation et le taux de remplissage du mélangeur.

Les mélangeurs par retournement, à cuve fixe (mélangeur cubique, mélangeur en V) ou à cuve mobile (mélangeur en conteneur ou mélangeur à multiaxes de révolution) sont des mélangeurs diffusifs et par cisaillement. Ce sont les plus simples et les plus utilisés. Ces appareils étanches sont faciles à nettoyer et l'échantillonnage y est souvent simple. Et ils existent en plusieurs tailles, ce qui permet de passer par des étapes de pré-mélange notamment ou de varier les tailles de lot. Néanmoins, la ségrégation peut être importante pour les poudres à écoulement libre et il faut donc éviter le stockage et le transport. Des mélangeurs par retournement sont illustrés sur la figure 15.

Figure 15 : Mélangeur à conteneur [44] vs mélangeur en V [45]

Les mélangeurs à cuves fixes avec système d'agitation interne, comme les mélangeurs à rubans, sont des mélangeurs convectifs. Les mélangeurs à socs (Lödige), très rapides et efficaces, les mélangeurs à vis (Nautamix) ou les mélangeurs à turbine (High Shear) fonctionnent également par convection. Difficiles à nettoyer, difficilement échantillonnables, peu adaptés aux produits sensibles à la chaleur, ils nécessitent une implantation soignée dans le processus de fabrication car les cuves ne sont pas transportables. Toutefois, ils sont utilisables pour une très grande gamme de poudres et permettent une meilleure homogénéisation et une réduction de la ségrégation. Des mélangeurs à cuves fixes sont visibles sur la figure 16.

Figure 16 : Mélangeur High Shear [46] vs mélangeur Lödige [47]

2.3 Granulation

Le terme « granulation » inclut tout procédé dans lequel des fines particules solides, dispersées dans un milieu gazeux ou liquide, sont assemblées pour former des particules de plus grosses tailles. Cet assemblage est rendu possible grâce aux forces de liaisons interparticulaires que l'on doit créer et / ou intensifier lors de la granulation.

2.3.1 Granulation humide

La granulation humide est le procédé le plus souvent utilisé. Pourtant ce process est long et très complexe. C'est une succession d'étapes unitaires dont le but va être de créer des agglomérats solides plus ou moins poreux, dont les propriétés physiques vont permettre d'assurer au mélange initial de poudres :

- Une meilleure homogénéité de répartition
- Une stabilité de cette homogénéité
- Une calibration de la taille des particules
- Un écoulement optimal, sans démélange (utile pour remplir les matrices de compression, les gélules ou les sachets)
- Une meilleure aptitude à la compression
- Une meilleure cohésion des comprimés
- Une plus grande densité apparente

La granulation humide va également permettre de réduire les risques de contaminations croisées et d'émanations de poussière lors des manipulations, de réduire les risques d'explosion, de réduire les risques de mottage, et enfin, de faciliter la manutention.

La granulation se fait par ajout d'une solution de mouillage, qui va permettre la formation de « ponts liquides », des liaisons entre les particules formant un véritable ciment interparticulaire. Plus l'agitation mécanique et la quantité de liquide de mouillage seront importants, plus les grains vont grossir. Trois phases distinctes sont observées : nucléation (formation de grains), transition (croissance du grain) et grossissement (association de grains entre eux). Le mouillage va créer une coalescence des particules : les grains vont alors s'arrondir et se lier entre eux. [37]

Les étapes de fabrication du grain sont les suivantes :

- Mélange des poudres (PA + Diluants)
- Préparation de la solution / suspension de granulation (ou de mouillage)
- Mouillage ou mélange humide
- Granulation humide
- Calibrage du granulé humide
- Séchage du grain
- Calibrage du granulé sec ou tamisage
- Mélange final

Lorsqu'un mélangeur-malaxeur est utilisé, les étapes de mélange des poudres, mouillage et granulation peuvent être réalisés dans le même appareil, avant transfert du grain humide pour être émotté avant séchage (en étuve ventilée ou lit d'air fluidisé). Parmi les mélangeurs-malaxeurs, on retrouve le mélangeur à socs type Lödige, des mélangeurs planétaires ou encore des mélangeurs à vis.

Les mélangeurs-granulateurs, comme les mélangeurs High-Shear, sont équipés d'un émotteur permettant de casser les amas de grains au fur et à mesure de leur formation. Un bon paramétrage des temps de mélange et des vitesses de pales et couteaux, permet d'obtenir directement un grain humide granulé en « semoule », évitant le passage du grain humide à travers un granulateur avant séchage.

Un calibrage peut être réalisé à la suite de ces étapes avant séchage.

Les mélangeurs-granulateurs-sécheurs sont des appareils « one-pot » (tout-en-un), qui répondent aux soucis des industriels d'augmenter leur productivité, en diminuant le nombre d'opérations et de transferts de produits d'un équipement à l'autre ; ce qui permet également de diminuer le risque de contaminations croisées. [37]

La granulation humide, peut également se faire dans des lits d'air fluidisés, au sein desquels les opérations de mouillage et de séchage auront lieu de façon concomitante. Le granulé obtenu est généralement moins dense que dans un mélangeur à cuve. Il présente alors aussi plus de plasticité et sa répartition granulométrique est plus centrée.

Les différentes méthodes de granulation humide sont répertoriées dans le tableau 5 ci-dessous avec leurs différents avantages et inconvénients.

Tableau 5: Comparaison des méthodes de granulation humide [48]

	Qualités du grain	Avantages	Inconvénients
Mélangeur malaxeur	Hétérogénéité avant calibrage	Coût réduit	Collage sur parois Nettoyage difficile Agglomérats peu solides Abrasion
MG	Grain **dense**	Cycle court Étanche Facile à nettoyer Automatisable	Coût investissement
MGS		Tout en un ! Confinement SA hautement actives	
LAF	Grain **poreux** de taille moyenne	Adapté à produits thermosensibles Peu de perte Flexible/taille de lot	Poudre doit être non cohésive Très sensible à la formulation Installation complexe Risque d'explosion

2.3.2 Granulation sèche

La granulation sèche est associée à une technique de compactage / broyage en vue de réaliser une compression a posteriori.

Comme pour la granulation humide, l'intérêt de réaliser une granulation sèche est d'améliorer la comprimabilité d'une matière ou du mélange complet, tout en favorisant une répartition homogène de la substance active dans le mélange.

Une granulation sèche va être envisagée lorsque le produit est sensible à l'humidité ou incompatible avec les solvants. Cependant, cette technique est incompatible avec des produits thermosensibles, sans utilisation de systèmes de refroidissement.

Deux techniques peuvent être utilisées :

- La double compression : le compactage peut être réalisé par le biais d'une compression sur une presse à comprimer puissante. Le résultat est alors la

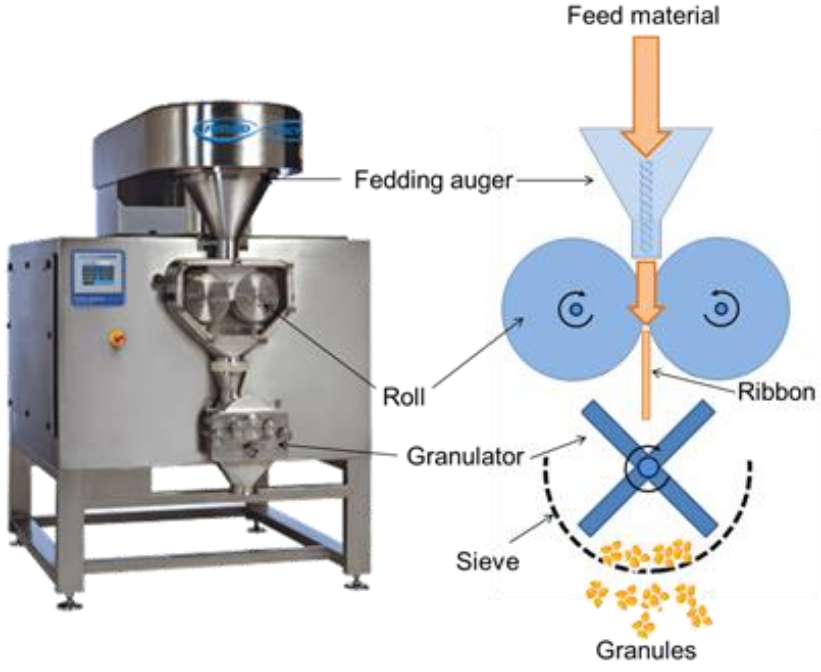
fabrication de gros comprimés, appelés briquettes ou compacts. Un broyage ou un calibrage succède à cette étape, avant la compression terminale. Le principe de double compression est, aujourd'hui, quasiment abandonné.

- Le compactage : il consiste à forcer le passage d'une poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. Cette zone appelée « entrefer » va déterminer l'épaisseur du matériau, qui prendra la forme d'un solide compact ou d'une feuille. D'autres facteurs interviennent dans la fabrication de cette « briquette » (ou « plaquette »), comme la surface, le diamètre et la vitesse des rouleaux, la force de pression, la conception du système d'alimentation et les caractéristiques propres du matériau à compacter. Le principe d'un compacteur est représenté par la figure 17.

  Les « briquettes » obtenues nécessitent, ensuite, d'être calibrées à une distribution granulométrique uniforme. Cette opération est permise via un broyeur à marteaux / couteaux ou via un granulateur rotatif.

  Le compactage offre l'avantage d'être un process en continu et donc d'avoir des rendements supérieurs à la granulation humide. Néanmoins, la cohésion interne des grains reste inférieure à une granulation humide, et tous les produits ne sont pas compatibles au compactage. [37]

Figure 17 : Principe d'un compacteur-granulateur [49]



2.3.3 Hot Melt Extrusion

La Hot Melt Extrusion (HME), parfois appelée « granulation thermoplastique » est un processus reconnu pour la fabrication de dispersions solides et de de nouvelles formes galéniques innovantes. Le processus HME peut être utilisé pour la fabrication de système de libération de médicaments comme les pellets, les comprimés à libération prolongée, les dispositifs d'administration transdermique et transmucosale de médicaments ou encore les implants. L'HME représente donc une réelle alternative à la fabrication traditionnelle. [37]

L'HME est une technologie émergente, dont le potentiel maximum n'a pas encore été atteint. Pourtant, elle permet déjà de subvenir à des difficultés rencontrées avec les techniques traditionnelles, comme de rendre des molécules peu solubles, biodisponibles per os. Elle permet également de créer un profil de libération du PA qui soit fiable et de bénéficier d'un processus de fabrication robuste. Elle permet de masquer les goûts des produits, d'améliorer le taux de dissolution et la biodisponibilité d'un PA, de stabiliser des ingrédients pharmaceutiques actifs ou même de développer des formulations retard par voie parentérale et des systèmes d'administration topique. [37] Le tableau 6 référence les différentes applications du procédé HME.

La technologie HME peut se définir comme un processus dans lequel une matière, capable de fondre ou de se ramollir à des températures et des pressions élevées, est contrainte de traverser un orifice grâce à des vis sans fin. Le choix des polymères mis en œuvre dans ce processus est un élément clé, car ils doivent avoir le comportement thermoplastique approprié. Trois étapes composent le processus HME : fonte (convoyage et malaxage des matières), mélange et mise en forme des extrudats. Un équipement en aval peut permettre le refroidissement, l'agglomération et la collecte. [37]

Tableau 6: Applications du procédé HME

Dispersion solide	- Dispersion cristalline, amorphe ou moléculaire
	- Peut améliorer la solubilisation et donc la biodisponibilité
	- Systèmes matriciels de libération contrôlée
Température	- La température peut être faible si nécessaire à la stabilité
	- Possibilité de température élevée pour la fusion des substances actives
Mélange	- Grande capacité de mélange dispersif
	- Mélange efficace et reproductible
	- Possibilité d'ajustement du cisaillement
Processus	- Continu pour des tailles de lots variables
	- Nombre d'étapes de process réduites
	- Aucun solvant nécessaire

2.4 Compression

La compression est l'opération visant à réduire le volume d'un lit de poudre, sous l'effet d'une contrainte, pour obtenir un système cohésif, appelé comprimé. Cette réduction du volume de poudre commence par chasser l'air interparticulaire, puis d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons interparticulaires qui permettront l'agglomération des particules pour former un comprimé.

Le principe de la compression est le suivant : une matrice dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (= chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprimé le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. Le poinçon supérieur se retire alors, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.

Il existe deux types de machines à comprimer : alternatives, développées sur le modèle du marteau-pilon et qui sont utilisées dans le cadre de développement de process et des presses à comprimer rotatives, utilisées à des fins industrielles.

L'outillage de compression est composé d'un poinçon inférieur, d'un poinçon supérieur et d'une matrice dans laquelle est formé le comprimé. La matrice donne la forme générale des comprimés alors que les poinçons permettent d'obtenir la forme

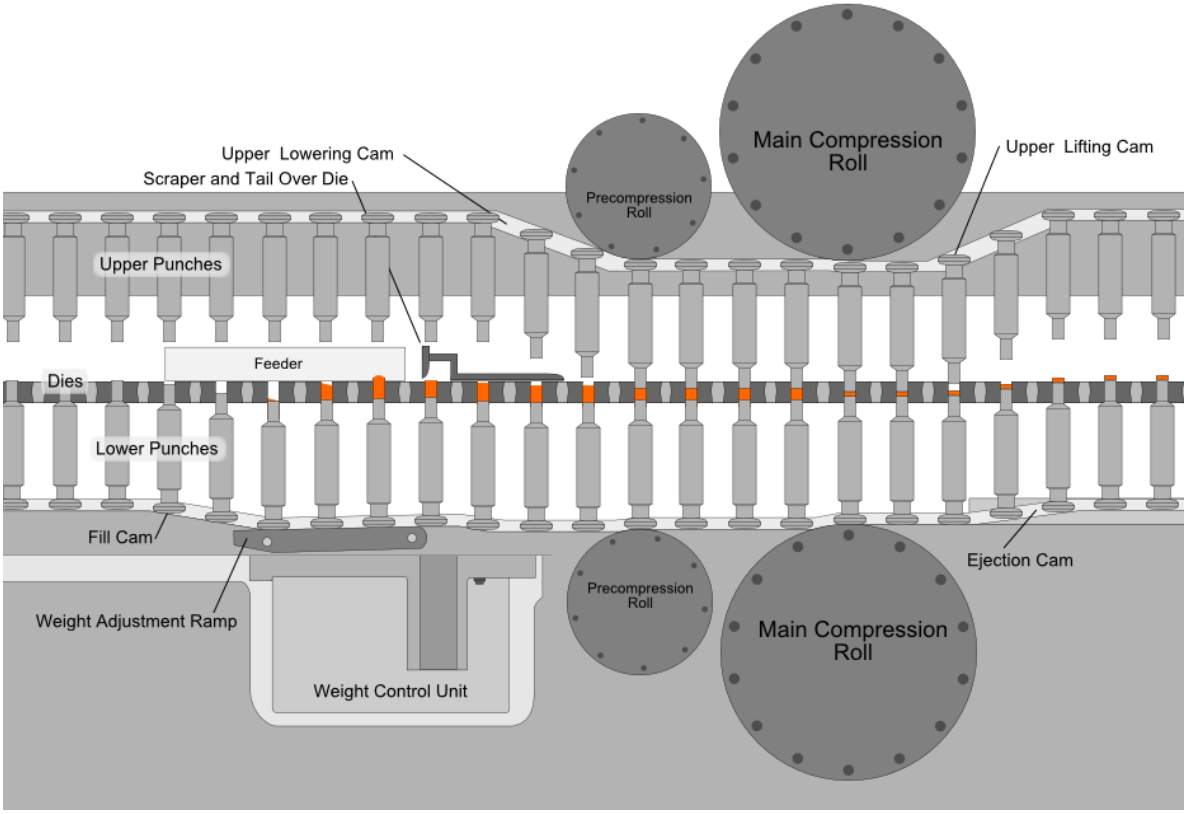
des faces du comprimé ainsi que les gravures et les barres de sécabilité éventuelles. L'ensemble poinçons / matrice est appelé « triplette ». Plusieurs dizaines de « triplettes » sont utilisées en fonction de la taille de la presse à comprimer et de la taille de la tourelle porte-outils. L'usinage de chaque ensemble de « triplettes » est réalisé simultanément de façon à assurer un alignement parfait des outillages.

Pour chaque « triplette », le cycle de compression d'un comprimé monocouche se décompose en six étapes principales :

- Remplissage : Au moment où l'outillage arrive au début du distributeur, le poinçon inférieur descend à sa position maximum basse en suivant la came de guidage. Cela permet un remplissage complet du volume de la chambre de remplissage.
- Dosage : Le poinçon inférieur est ensuite entrainé par la tourelle sur la came de dosage, qui va permettre une régulation du remplissage.
- Arasage : Lorsque le poinçon inférieur se situe en sortie de distributeur, un araseur évacue le trop plein de poudre vers la goulotte de récupération le long de l'axe de la tourelle. La poudre sera alors récupérée et réintroduite par le distributeur.
- Pré-compression : Guidé par sa came de descente, le poinçon supérieur pénètre dans la matrice lorsque l'outillage arrive au poste de pré-compression. Cette pré-compression va permettre de chasser l'air contenue dans la poudre (nécessaire pour éviter le phénomène de clivage) et va donner une préforme au comprimé. La pré-compression n'est pas obligatoire. Dans le cadre de comprimés multicouches, les étapes de remplissage de pré-compression sont répétées pour chaque couche, avant la compression principale définitive.
- Compression : Juste après la pré-compression, l'outillage arrive au poste de compression principale pour l'élaboration finale du comprimé. A la sortie de ce poste, le poinçon supérieur suit sa came de relevage et le poinçon inférieur suit la came d'éjection.
- Ejection : Le poinçon supérieur arrive à son niveau maximum haut. Le poinçon inférieur éjecte le comprimé, qui est guidé vers la sortie de la machine par l'éjecteur. Les comprimés non-conformes sont éliminés à ce moment-là, vers une sortie parallèle. [37]

Un tour de la tourelle correspond à un cycle complet de tous les outillages qu'elle comporte. Ce tour de tourelle et le principe de la compression est repris dans la figure 18.

Figure 18 : Principe de la compression (presse à comprimer rotative) [50]



2.5 Contrôles de fabrication

Des contrôles sont réalisés tout au long de la production, pour assurer la qualité des médicaments. Avant le début de la fabrication, des tests d'identification sont réalisés sur les matières premières. En cours de compression, des contrôles sont également réalisés sur chaque étape du procédé de fabrication ; ce sont les IPC (In Process Control), qui permettent d'ajuster les paramètres de fabrication pour coller au plus près des spécifications établies et déposées dans le dossier d'enregistrement de l'AMM. En fin de production, des contrôles qualité sont effectués par le laboratoire de contrôle sur les produits finis et semi-finis (impuretés, microbiologie, aspect visuel, etc.).

Ce sont tous ces contrôles qui vont permettre d'approuver l'exercice de validation et qui seront ensuite les paramètres et attributs clés à respecter pour garantir la qualité d'un produit.

Chapitre IV. Cas pratique : Exemple d'un process de validation

1 Contexte

1.1 Introduction d'un nouveau produit et définition d'une stratégie de transfert

Le produit X est un produit utilisé dans le traitement de certains cancers et de certaines maladies auto-immunes. Ce produit X est fabriqué chez un sous-traitant ST1 et contient une étape de double compression dans son process, en lieu de granulation sèche. Le Donneur d'Ordre (DO) a choisi de réaliser un transfert de sa production, du sous-traitant ST1 vers un nouveau sous-traitant ST2. Le but de ce transfert est de remplacer la double compression par un compactage au rouleau, pour libérer la presse à comprimer et gagner en productivité.

Le transfert d'un site industriel vers un autre exige donc une phase de validation, qui va permettre de garantir la qualité des produits lors des fabrications de routine. La stratégie définit ici, est de fabriquer un lot placebo, puis un lot technique, avant de finalement entamer le processus de validation. Bien que le mode de granulation soit modifié au cours du transfert (passage d'une double compression à un compactage), seuls un lot placebo et un lot technique ont été envisagés avant la validation, car la formule du produit était connue et déposée ; et que le procédé semblait robuste au sein de l'entreprise ST1.

1.2 Démarrage du transfert et premiers lots de validation

1.2.1 Début du transfert

La stratégie de transfert consistait donc à fabriquer un lot placebo et un lot technique avant le processus de validation. Le lot placebo a été fabriqué conformément à un protocole préalablement établit et a permis de vérifier la faisabilité du processus. Le lot technique a ensuite été réalisé, a confirmé la faisabilité du processus et a permis d'optimiser ses paramètres.

Lors de ces premières productions, le procédé de fabrication du produit X se déroulait suivant le flow-chart décrit en annexe 1. Le tamisage du principe actif et d'une partie de l'amidon de blé, se faisait sur le Quadro S10 en deux temps (grille de 0,152 mm puis grille de 0,457 mm). Les excipients étaient ensuite ajoutés et un pré-mélange effectué. L'ensemble était alors tamisé sur le Coniwitt 150 (tamis conique de 1 mm). L'ensemble tamisé était ensuite mélangé par le Tumbler avant une étape de compactage / calibrage sur un Alexanderwerck WP120 (Grille de pré-granulateur : 2,5 mm ; Grille de granulateur : 1,0 mm). Puis le stéarate de magnésium restant était tamisé manuellement, avant l'incorporation et l'étape de lubrification réalisée au Tumbler. Le mélange était enfin comprimé sur la presse rotative Fette P1200.

Suite aux fabrications techniques, la validation a démarré selon un nouveau protocole, mais en suivant le même flow-chart. Deux lots de validation ont alors été produits.

1.2.2 Problématique qualité

C'est au cours du processus de compression du deuxième lot de validation que des tâches orange ont été observées dans les comprimés jaunes (voir figure 19). Une enquête a alors été effectuée afin de rechercher la cause première, également appelée « root cause » ou « cause racine ». Un rapport d'investigation a alors été créé pour compiler toutes les observations faites, les hypothèses approuvées ou rejetées ainsi que toutes les réponses apportées.

Figure 19 : Comprimés avec tâches orangées

2 Démarche qualité

2.1 Premières investigations

Au cours de cette enquête, il a été constaté que des tâches orange avaient également été observées dans le premier lot de validation et dans le lot technique, mais en quantité réduite. Dans le lot placebo, aucune tâche n'avait été observée. Par ailleurs, ces tâches étaient également présentes dans les granulés et dans les matières premières, avant le compactage au rouleau. Ces observations semblent montrer que l'apparition de ces points orangés est liée à la substance active et que le développement de ces points orange ait été causé par un stress physique dans l'API avant le processus de compactage.

Le fabricant de l'API confirme alors qu'un stress physique pourrait entraîner la formation d'agglomérats orange dans le principe actif du produit X.

Chez l'entreprise ST1, qui fabrique actuellement le produit X, aucune tâche orange n'a été observée sur les comprimés. Les deux principales différences entre le processus de l'entreprise ST2 et celui de l'entreprise ST1 sont les suivantes :

- Les étapes de tamisage de l'API sont effectuées manuellement sur des tamis de 0,150 mm et 0,450 mm et non dans un séparateur centrifuge.
- Une double compression est effectuée à la place du compactage au rouleau et de la compression.

2.2 Analyse 5 M

L'analyse 5 M, également appelée « diagramme en arêtes de poisson » ou encore « diagramme d'Ishikawa » est un outil qualité, utilisé pour rechercher et identifier toutes les causes susceptibles d'être à l'origine du problème constaté ; le but étant de classer et hiérarchiser ces causes par familles. Ces 5 familles correspondent à la main d'œuvre, à la matière, au matériel, au milieu et aux méthodes (5 M).

Cette analyse 5M a été déroulée dans le cadre de cette investigation et c'est la cause « méthode » qui a été retenue comme cause racine ; et plus précisément cette hypothèse : « Le process provoque l'apparition de particules orangées par action sur le principe actif ».

Les premières investigations avaient permis de cerner le principe actif comme étant au centre du phénomène d'apparition de particules orangées. Les informations obtenues auprès du fabricant de l'API, ont montré que des problèmes de ce type avaient déjà été remontés et que le stress mécanique, comme celui provoqué par la grille de tamisage de diamètre 0.150 mm, peut entraîner la formation d'agglomérats orangés sur le produit X.

Or dans le process de fabrication, différentes étapes peuvent stresser la matière :

- Tamisage sur le Quadro (notamment avec la grille 0.152 mm)
- Tamisage sur le Coniwitt
- Compactage (en fonction de la vitesse des rouleaux et de l'entrefer).

La présence de tâches orangées sur des comprimés a été observée dès le démarrage de la compression. De ce fait, des prélèvements ont également été réalisés et observés dans la trémie de distribution de la presse et dans des échantillons issus du grain avant compactage.

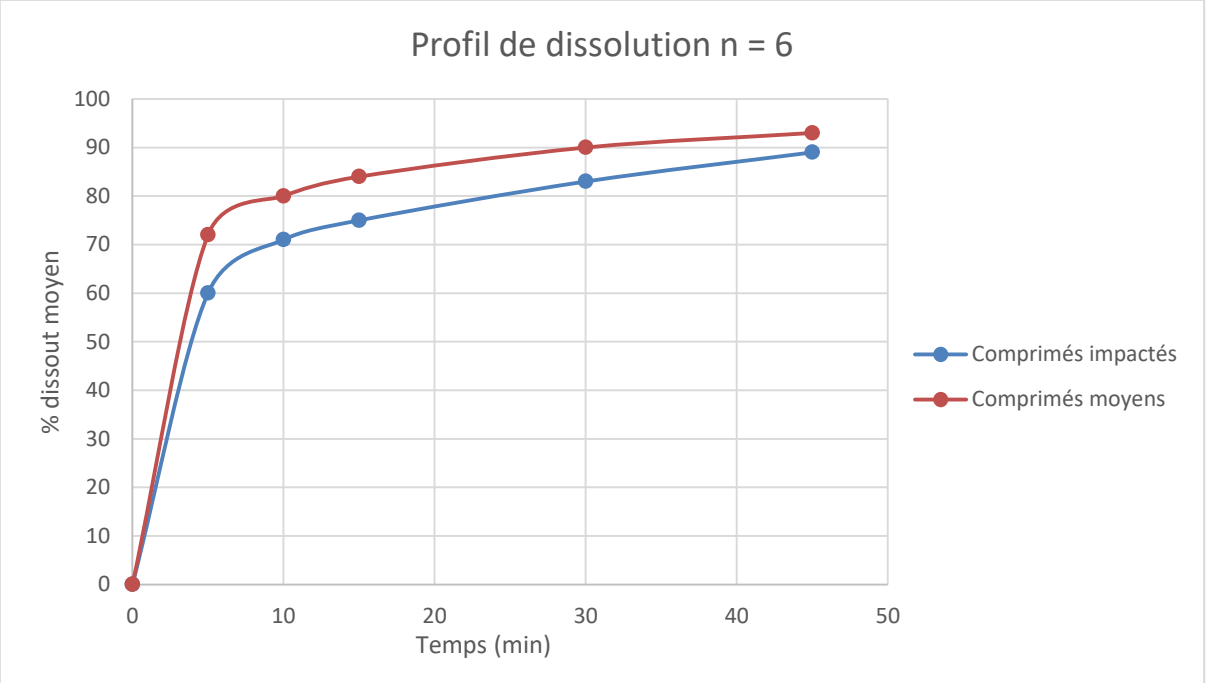
Lors du compactage, une augmentation de la vitesse de la vis d'alimentation du compacteur est observée ; ceci permet de compenser le colmatage du filtre de vide. Il s'agit donc d'un processus normal. Un essai à vide sur ce même compacteur a été réalisé afin de s'assurer que les rouleaux ne se touchaient pas, ce qui aurait entrainé une contrainte physique trop importante sur la matière. Cet essai n'a pas montré de dysfonctionnement.

Les contraintes physiques exercées sur le principe actif semblent être à l'origine de l'apparition de ces tâches. Le tamisage à 150 µm pourrait être une cause avérée. Toutefois après confirmation auprès du client donneur d'ordre, il s'avère que le process réalisé chez ST1 contient également une étape de tamisage sur une grille fine (100 µm) sans que cela ne fasse apparaître de tâches orangées sur le grain. Cependant, cette étape réalisée chez ST1 est un tamisage manuel, indiquant une contrainte qui semblerait moins stressante pour le produit que le tamisage sur Quadro.

2.3 Mesure de l'impact produit

Le stress du principe actif peut entraîner la modification de sa structure cristalline et de sa coloration, pouvant impacter, par la structure des cristaux, le profil de dissolution. L'essai réalisé sur un échantillon moyen du deuxième lot de validation n'a pas permis de mettre en évidence cette éventuelle variation dans la dissolution du produit. Un nouvel essai avec des comprimés présentant typiquement le défaut alors été réalisé. Les résultats de ce test sont présentés dans la figure 20, ci-dessous :

Figure 20 : Comparaison des profils de dissolution à n=6



Le profil des comprimés fortement impactés par les tâches orange est similaire à celui des comprimés moyens pris aléatoirement, cependant les résultats en moyenne sont nettement plus faibles.

L'impact sur le produit étant évident et non acceptable, la cause exacte de l'apparition de ces tâches orangées doit être mise en évidence et le process modifié afin de prévenir ce défaut et de garantir la robustesse du procédé de fabrication et la qualité du produit.

3 Démarche développement et validation de procédé

3.1 Essais – Plan d'expériences

Afin de mettre en avant quelle partie du process entraine l'apparition des tâches orangées, un essai type plan d'expériences est créé. Ce plan d'expériences correspond à une suite d'essais pour lesquels un ou plusieurs paramètres critiques vont être modifiés, dans le but de découvrir quel paramètre est la cause racine du défaut et d'élaborer un process optimisé.

Ces essais et les modifications apportées entre chaque sont synthétisés dans le tableau 7.

Tableau 7: Synthèse des essais réalisés

	ESSAI 1 (témoin)	ESSAI 2	ESSAI 3	ESSAI 4	ESSAI 5 (essai final)
Tamisage PA (0,152 mm)	Quadro S10	Non réalisé	Réalisé manuellement	Quadro S10	Non réalisé
Tamisage PA (0,457 mm)	Quadro S10	Quadro S10	Réalisé manuellement	Quadro S10	Réalisé manuellement
Mélange initial	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min
Tamisage (1,0 mm)	Coniwitt 150	Coniwitt 150	Coniwitt 150	Coniwitt 150	Coniwitt 150
2ème Mélange	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min
Compactage	Pression : 55 bars	Pression : 55 bars	Pression : 55 bars	Pression : 40 bars	Pression : 55 bars
Mélange Final	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min	10 rpm 15 min
Compression	vitesse : 80 000 u/h	vitesse : 80 000 u/h	vitesse : 80 000 u/h	vitesse : 80 000 u/h	vitesse : 80 000 u/h

Le 1er essai reprend les conditions exercées lors des lots de validation. Le but de cet essai est de recréer le défaut pour fonctionner comme essai témoin. Pour les essais 2, 3 et 4, un paramètre pouvant influencer la présence de tâches orange dans les comprimés a été testé (paramètre coloré en bleu ciel sur le tableau).

La démarche était de fabriquer d'abord quatre lots de 10 kg. Après la fabrication de ces quatre premiers essais, la présence de tâches orange a été observée pour tous

les essais, sauf le troisième. Afin d'évaluer l'impact de l'élimination du premier tamisage lorsqu'il est effectué manuellement, le dernier essai de 10 kg a été réalisé avec un unique tamisage manuel sur un tamis de 0,450 mm.

Pour les cinq essais, des forces similaires de compression et de pré-compression ont été appliquées et les résultats IPC obtenus sont sensiblement identiques entre chaque lot ; excepté pour le contrôle visuel. Dans le cadre de ces contrôles d'aspect, la présence de tâches orange fût classée en deux catégories, par rapport à la taille des tâches observées. La figures 21 ci-dessous montre les différences entre ces deux défauts.

Figure 21 : Tâches orange entre 100 et 200 µm vs Tâches orange entre 200 µm et 1mm

Pour chaque essai, les tests d'aspect visuel ont été réalisés sur 1250 comprimés répartis sur l'ensemble du lot. Les résultats sont référencés dans le tableau 8.

Tableau 8: Nombre de défauts observés pour chaque essai

Contrôle visuel	ESSAI 1	ESSAI 2	ESSAI 3	ESSAI 4 *	ESSAI 5
Tâches orange entre 100 et 200 µm	94 défauts dénombrés (7,5 %)	140 défauts dénombrés (11 %)	0	209 défauts dénombrés (17 %)	276 défauts dénombrés (22 %)
Tâches orange entre 200 µm et 1 mm	0	61 défauts dénombrés (5 %)	0	10 défauts dénombrés (1 %)	0

* Au cours de l'essai 4, cinq comprimés ont été retrouvés ébréchés.

Pour le premier essai fabriqué de la même manière que les lots de validation dégradés, des tâches orange ont été observées sur les comprimés (7,5% des comprimés impactés pour l'essai 1 comparé à 5,5% des comprimés impactés sur le second lot de validation impacté). Ce premier essai montre donc que la faible taille de lot utilisée pour ces essais n'a aucun impact sur le développement de points orange au cours du processus de fabrication du produit X.

Pour les essais 2 et 4, davantage de tâches orange ont été observées sur les comprimés et la taille de ces tâches était plus importante. Par ailleurs, des comprimés ébréchés ont été découverts lors de la compression du quatrième essai qui a été compacté avec une pression hydraulique inférieure. Ces deux essais montrent que la suppression du tamisage de 0,152 mm sur le Quadro et la réduction de la pression hydraulique lors du compactage des rouleaux ne permettent pas d'éviter le développement de points orangés lors de la compression.

L'aspect visuel n'était conforme que pour l'essai 3 pour lequel aucune tâche orange n'a été observée sur les comprimés. Le tamisage de l'API effectué manuellement sur les deux grilles (0,150 mm et 0,450 mm) semble éviter la formation de tâches orange.

Le cinquième essai a été effectué après le résultat obtenu sur les quatre premiers essais et, en accord avec le client DO, il a été décidé de ne procéder au tamisage manuel que sur l'écran de 0,450 mm afin de voir l'impact de ce tamisage sur l'aspect des comprimés. Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus montrent que la suppression de ce tamisage entraîne la formation de tâches orange dans les comprimés.

Ces cinq lots d'essai ont été fabriqués dans le but de trouver une solution permettant d'éviter la formation de tâches orange lors du processus de fabrication du produit X. Les comprimés obtenus pour le troisième essai sont les seuls à ne pas présenter de points orange. La modification du processus de fabrication de cet essai par rapport aux lots de validation impactés consiste à remplacer l'étape de tamisage mécanique de l'API sur des grilles de 0,152 mm et 0,457 mm par un tamisage manuel à travers des écrans de 0,150 et 0,450 mm.

Une analyse a été réalisée sur cet essai pour confirmer que le changement de processus de fabrication n'a aucun impact sur les résultats analytiques. Pour cet essai, tous les résultats sont conformes aux spécifications.

3.2 Validation de procédé

Suite aux conclusions du rapport d'investigations puis du rapport d'essais, le flow-chart du procédé de fabrication a été modifié pour inclure deux tamisages manuels à la place des tamisages sur Quadro S10 (voir annexe 2).

Le premier exercice de validation ayant échoué avec l'apparition de tâches orangées sur les comprimés, une nouvelle validation du procédé doit être mise en place. La stratégie définie par le client DO est la réalisation d'une validation en deux temps : deux lots de validation à produire en campagne, qui vont servir de base pour le dépôt d'un dossier d'enregistrement ; puis un dernier lot de validation, consécutif, qui viendra boucler l'exercice de validation. A l'heure actuelle, seuls les deux premiers de validation ont été produits et les résultats sont présentés dans les parties suivantes.

3.2.1 Tamisage et mélange

Des tests IPC sont réalisés sur le deuxième mélange, réalisé après passage sur le Coniwitt 150, avant compactage. Les résultats IPC obtenus sur ce mélange sont similaires entre les deux lots avec une densité apparente d'environ 0,38 g / mL. La répartition granulométrique démontre la présence essentiellement de grosses particules. Ces données sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9: Données IPC du mélange 2

TEST	CRITERE D'ACCEPTATION	Lot de Validation 1	Lot de Validation 2
Perte à la dessication	Pour information	10.92 %	10.47 %
Ecoulement	Pour information	∞	∞
Densité vrac	Pour information	0.37 g/mL	0.39 g/mL
Densité tassée	Pour information	0.52 g/mL	0.51 g/mL

TEST	CRITERE D'ACCEPTATION		Lot de Validation 1	Lot de Validation 2
Distribution granulométrique	Pour information (%)	< 90 µm	96	94
		90 -125 µm	0	0
		125 – 180 µm	3	5
		180 – 250 µm	0	0
		250 – 355 µm	0	0
		355 – 500 µm	0	0
		500 – 710 µm	0	0
		710 – 1 000 µm	0	0
		> 1 000 µm	0	0
Rendement	97.5 – 101.0%		100.1	100.0

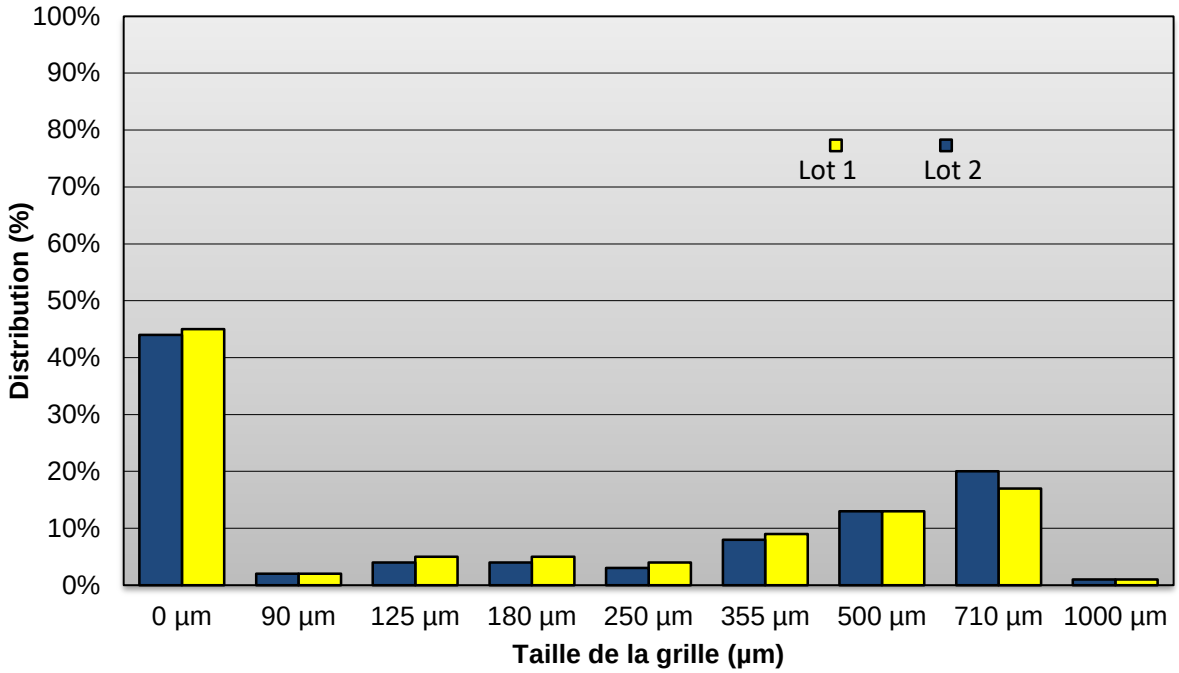
3.2.2 Compactage

Les paramètres utilisés pour le compacteur Alexanderwerck WP 120 sont les mêmes entre les deux lots de validation. Les résultats obtenus sont compilés dans le tableau 10 et les répartitions granulométriques dans la figure 22.

Tableau 10: Données IPC du mélange après compactage

TEST	CRITERE D'ACCEPTATION		Lot de Validation 1	Lot de Validation 2
Perte à la dessication	Pour information		10.82 %	10.47 %
Ecoulement	Pour information		∞	∞
Densité vrac	Pour information		0.39 g/mL	0.58 g/mL
Densité tassée	Pour information		0.56 g/mL	0.71 g/mL
Distribution granulométrique	Pour information (%)	< 90 µm	45	44
		90 -125 µm	2	2
		125 – 180 µm	5	4
		180 – 250 µm	5	4
		250 – 355 µm	4	3
		355 – 500 µm	9	8
		500 – 710 µm	13	13
		710 – 1 000 µm	17	20
		> 1 000 µm	1	1
Rendement	97.5 – 101.0%		98.8	100.4

Figure 22 : Distribution granulométrique du produit X après compactage



Les résultats obtenus sont similaires entre les deux lots de validation, avec une quantité de « fines » plus importantes après l'étape de compactage.

3.2.3 Mélange final

Les résultats du mélange final sont compilés dans le tableau 11.

Tableau 11: Données IPC du mélange final

TEST	CRITERE D'ACCEPTATION		Lot de Validation 1	Lot de Validation 2
Perte à la dessication	Pour information		10.81 %	10.50 %
Ecoulement	Pour information		38 s	31 s
Densité vrac	Pour information		0.60 g/mL	0.59 g/mL
Densité tassée	Pour information		0.74 g/mL	0.72 g/mL
Distribution granulométrique	Pour information (%)	< 90 µm	43	44
		90 -125 µm	2	2
		125 – 180 µm	4	4
		180 – 250 µm	4	4
		250 – 355 µm	4	3
		355 – 500 µm	9	9
		500 – 710 µm	14	13
		710 – 1 000 µm	21	20
		> 1 000 µm	1	1
Rendement	97.5 – 101.0%		100.2	100.0

Une uniformité de teneur est également réalisée sur ce mélange final. Comme pour les tests IPC, aucune différence notable n'est relevée entre les deux lots de validation et les résultats respectent tous les spécifications établies préalablement.

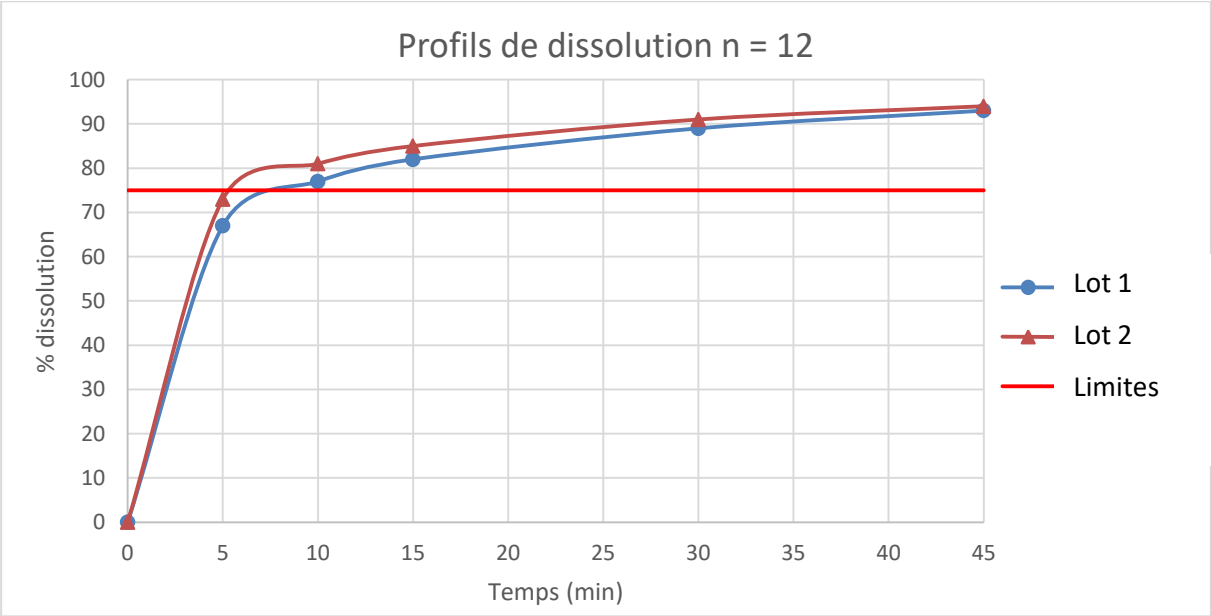
3.2.4 Compression

Durant la compression, de nombreux tests sont réalisés afin de s'assurer que le process est maitrisé :

- Masses globales
- Masses moyennes
- Uniformités de masses
- Epaisseurs moyennes
- Duretés moyennes
- Duretés individuelles
- Friabilités
- Temps de désagrégation
- Contrôles de l'aspect visuel
- Rendements

Des contrôles sont également réalisés par le service analytique sur l'uniformité de teneur et le dosage en cinq points différents du lot, répartis de façon homogène ; ainsi qu'un profil de dissolution avec n = 12 comprimés (figure 23).

Figure 23 : Profils de dissolution avec n = 12



Un rapport intermédiaire de validation reprend tous les résultats obtenus, en attente d'un complément par les données d'un dernier lot de validation. Suite à ce lot, si les résultats sont conformes, le produit X pourra être produit en routine avec une surveillance réduite.

Chapitre V. Conclusion générale

La validation d'un procédé est la garantie première du contrôle de la qualité d'un produit et de l'assurance que ce produit sera similaire d'un lot à l'autre, d'une campagne de production à l'autre.

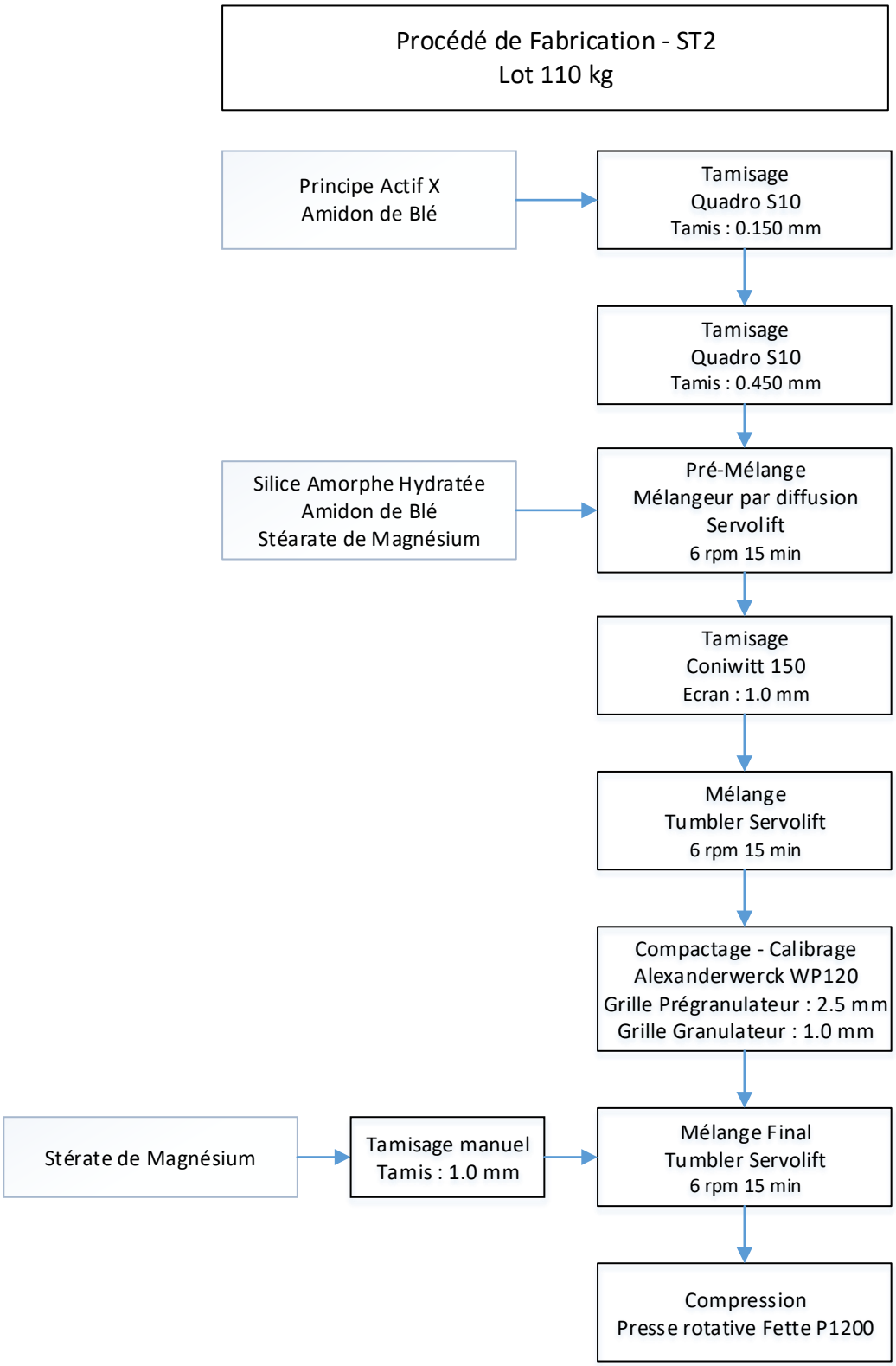
Alors que la validation s'est élargie à d'autres domaines, comme les systèmes informatisés, le nettoyage, ou encore le transport, la validation d'un procédé est un concept qui évolue. En effet, les grosses industries pharmaceutiques, puis, dans leurs sillons, les autorités de santé, parlent maintenant de « Continuous Process Verification » (C.P.V.) et les PQR sont devenues une exigence courante pour tout laboratoire fabricant. En lien avec le CPV, les plans d'expériences et le Quality By Design réalisés en amont, permettent un contrôle toujours plus optimal de la robustesse d'un process.

Si ces concepts permettent un renfort de la qualité, une diminution des ruptures de stock par une diminution des risques industriels, une maitrise accentuée des process et des dérives, ainsi qu'une accélération du développement des produits (soit un bénéfice patient et industriel accru), cela nécessite néanmoins une infrastructure solide où des ressources humaines et financières sont totalement dédiées. Cette organisation est possible pour d'importantes structures, comme celles des « bigpharma », mais reste difficilement adaptable à des structures plus petites ou plus flexibles, comme peuvent l'être les entreprises de fabrication à façon.

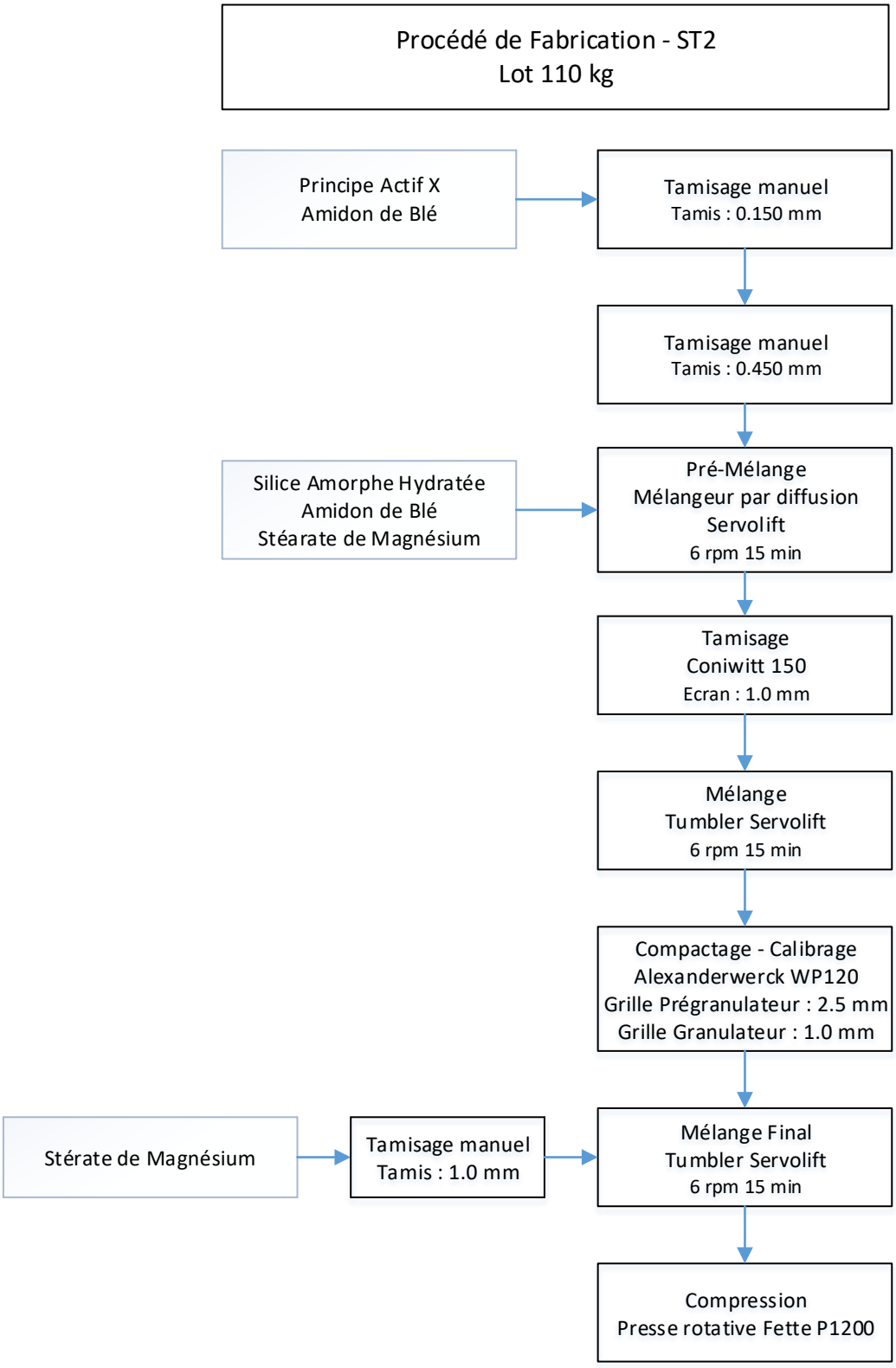
L'Histoire a pourtant montré, qu'en termes de qualité, les « plus » des grosses industries pharmaceutiques, sont souvent devenus des normes valables pour tous, réglementées par les autorités de santé (comme la sérialisation ou le Data Integrity par exemple).

ANNEXES

Annexe 1 – Flow chart initial de production du produit X



Annexe 2 – Nouveau Flow Chart de fabrication du produit X



Références Bibliographiques

[1] P. André « La sous-traitance et l'industrie pharmaceutique ». La Vague n°36, Janvier 2013, pages 10-11.

[2] Rapport final Pipame sur le façonnage pharmaceutique « Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments », source Alcimed, mars 2017, page 25.

[3] Agence Nationale de Santé du Médicament et des Produits de Santé, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n° 2015/12 bis, Août 2017.

[4] Paracelsus, Septem Defensiones 1538 : Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte

[5] M. Raynaud, « Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes orales solides », Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 2011.

[6] S. Baccouchi, « Validation du procédé de fabrication des biomédicaments: quelles sont les exigences réglementaires et les recommandations ? Exemples d'approches et de stratégies employées dans le cadre de la production d'anticorps monoclonaux. », Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Rouen, 2017.

[7] European Commission, EudraLex, Volume 4, "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use", Bruxelles, Août 2014.

[8] Site Internet de la Commission Européenne, Dernière consultation : le 27/10/2018, Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_fr

[9] N. Scholz, Analyse approfondie du Service de recherche du Parlement européen, « Produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne – Le cadre légal des médicaments à usage humain », Union Européenne, Avril 2015.

[10] BK. Immel, "A brief history of The GMPs for Pharmaceuticals", Pharmaceutical Technology, Juillet 2001, Page 44.

[11] U.S. Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, CFR Titre 21, parties 210 et 211, Avril 2018.

[12] Site Internet de l'ICH. Dernière consultation : le 30/10/2018, Disponible : https://www.ich.org/home.html

[13] Site Internet du PIC/S. Dernière consultation : le 05/11/2018, Disponible : https://www.picscheme.org/en/picscheme

[14] Anne Jouan, « Médicaments : la « réforme radicale » de Xavier Bertrand » [archive], Le Figaro du 31 juillet 2011. Dernière consultation : le 06/11/2018.

[15] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n° 2009/9 bis, Novembre 2009.

[16] S. Rougeaux, Présentation au Master 2 TMPP : Technologies et Management de la Production Pharmaceutique, « L'approche Quality by Design et les outils associés », Décembre 2016.

[17] J. Maguire & D. Peng, FDA/PQRI 2nd Conference, U.S. Food and Drug Administration, "How to Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters", Octobre 2015.

[18] F. Castillo & B.R. Cooney, IPSE (International Society for Pharmaceutical Engineering), « Biopharmaceutical Manufacturing Process Validation and Quality Risk Management », Décembre 2016.

[19] D. Jacob, « V- Model Validation Concept in Pharmaceuticals », site Internet Pharma Treasures, Février 2016. Dernière consultation : le 06/11/2018, Disponible : https://pharmatreasures.blogspot.com/2016/02/v-model-validation-concept-in.html

[20] Delpharm Lille, Procédure interne : « Validation des procédés de nettoyage », Septembre 2016.

[21] Delpharm Lille, Procédure interne : « Validation des systèmes informatisés », Juin 2015.

[22] A. Le Hir, JC. Chaumeil, D. Brossard, C. Charrueau, S. Crauste-Manciet, « Pharmacie galénique », collection « Abrégés de pharmacie », 10ème édition, Octobre 2016.

[23] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'une poudre.

[24] A. Bochot, Présentation au Master 2 TMPP : Technologies et Management de la Production Pharmaceutique, Cours sur les capsules, Février 2017.

[25] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un cachet.

[26] ANSM, Pharmacopée française, « Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) », Janvier 2017.

[27] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un granulé.

[28] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'une pastille.

[29] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un comprimé.

[30] Site Internet de Ram Hari Engineers, Dernière consultation : 12/11/2018, Disponible : http://www.ramhariengineers.in/common-tablet-shapes-3570325.html

[31] Académie nationale de Pharmacie, Rapport intitulé « Observance des traitements médicamenteux en France », Décembre 2015.

[32] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un comprimé enrobé.

[33] V. Faivre, Présentation au Master 2 TMPP : Technologies et Management de la Production Pharmaceutique, Cours sur le pelliculage, Février 2017.

[34] G. Calan, V. Pungier, Question de comptoir, « Quelle est la différence entre un comprimé orodispersible et un comprimé sublingual ? », Le Moniteur des Pharmacies n° 2875, Mars 2011.

[35] B. Dekyndt, « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches. » Thèse de doctorat. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015.

[36] A. Gayot, Cours de pharmacie galénique de 4ème année pharmacie, Faculté de Pharmacie de Lille 2, Année 2014-2015.

[37] E. Levacher, PHI 41 Pharmacotechnie industrielle, 3ème édition, IMT Editions, Juillet 2016.

[38] Site Internet de Pharm-Alliance, Dernière consultation : 17/11/2018, Disponible : http://www.pharm-alliance.com/frewitt-moulins-marteaux-hammerwitt/

[39] Site Internet de Litech S.A., Dernière consultation : 17/11/2018, Disponible : http://www.litech.be/fr/conditionnement-de-produits-solides-frewitt%20.asp

[40] Site Internet de Quadro, Dernière consultation : 18/11/2018, Disponible : https://www.quadro.com/products/flexsift/

[41] C. Schofield, « Assessing mixture by autocorrelation », « Transactions of the Institution of Chemical Engineers », 1970.

[42] R.J. Lantz & J.B. Schwartz, « Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets Volume 2 », New York, 1990.

[43] A. Bochot, Présentation au Master 2 TMPP : Technologies et Management de la Production Pharmaceutique, Cours sur les mélanges, Octobre 2016.

[44] Site Internet de Servolift, Dernière consultation : 18/11/2018, Disponible : https://www.servolift.de/fr/produits/melange/melangeur-de-conteneurs

[45] Site Internet de IndiaMart, Dernière consultation : 18/11/2018, Disponible : https://www.indiamart.com/proddetail/v-blender-9360867773.html

[46] Site Internet de Freund Vector, Dernière consultation : 18/11/2018, Disponible : https://www.freund-vector.com/product_category/high-shear-mixers-granumeist/

[47] Site Internet de Lödige, Dernière consultation : 18/11/2018, Disponible : https://www.loedige.de/en/mischergranulatoren/ploughsharer-batch-mixer/

[48] A. Bochot, Présentation au Master 2 TMPP : Technologies et Management de la Production Pharmaceutique, Cours sur la granulation, Décembre 2016.

[49] Site Internet de WelchDry, Dernière consultation : 18/11/2018, Disponible : http://www.welchdry.com/rollercompaction.html

[50] Site Internet Wikipedia, article : « Tablet press », Dernière consultation : 07/12/2018, Disponible : https://en.wikipedia.org/wiki/Tablet_press

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2018/2019

Nom : MOUTON

Prénom : Charles-Vianney

Titre de la thèse : LA VALIDATION D'UN PROCESS PHARMACEUTIQUE APPLIQUEE A UNE FORME ORALE SOLIDE

Mots-clés : Validation ; Process pharmaceutique ; Forme orale solide ; Granulation ; Compression

---

Résumé : La validation d'un procédé de fabrication, dans des paramètres bien définis, permet de s'assurer, avec répétabilité, de la qualité de la production d'un médicament. Un process répétable et robuste permettra alors d'assurer la qualité d'un médicament tout au long du cycle de vie du produit.

L'exercice de validation est strictement encadré par la réglementation (BPF, GMP, etc.) et fait l'objet d'une évolution constante, qui s'intègre totalement dans la gestion et la maîtrise d'un procédé.

Dans le cadre d'un transfert d'un produit d'un site à un autre, la validation est une étape obligatoire et nécessaire. Cette thèse s'intéresse à un cas concret de validation appliquée à un process de fabrication d'une forme orale solide.

<u>Membres du jury</u> :

Président :

Juergen SIEPMANN, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseur :

Xavier FOULON, Directeur Fabrication, Delpharm Lille

Membres Extérieurs :

Mathieu DAUSSY, Directeur Assurance Qualité, Delpharm Lille

Oriane LARTIGAU, Pharmacien Assurance Qualité, Delpharm Lille