

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

**Soutenue publiquement le 22 octobre 2020
Par Madame BOUREY Julie**

**Stockage de Substances Actives : Mise en application des
Bonnes Pratiques de Distribution chez un fabricant**

Membres du jury :

Président : M. le Doyen Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille et CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme Anne GAYOT, Professeur des Universités

Assesseur : M. Damien LANNOY, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille et CHU de Lille

Membre extérieur : Mme Stéphanie MESSIAN, Responsable Qualité, Roquette Frères

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

**Soutenue publiquement le 22 octobre 2020
Par Madame BOUREY Julie**

**Stockage de Substances Actives : Mise en application des
Bonnes Pratiques de Distribution chez un fabricant**

Membres du jury :

Président : M. le Doyen Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille et CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme Anne GAYOT, Professeur des Universités

Assesseur : M. Damien LANNOY, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille et CHU de Lille

Membre extérieur : Mme Stéphanie MESSIAN, Responsable Qualité, Roquette Frères



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique

Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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 de pharmacie. Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères aux membres du jury qui participent à ce moment important qui marque pour moi le début d'une nouvelle aventure :

Monsieur DÉCAUDIN, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et d'évaluer mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

Madame GAYOT, je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ce travail. Vous avez toujours été de très bon conseil. Vous avez su me transmettre votre passion pour la pharmacotechnie et pour l'industrie pharmaceutique. Un grand merci pour votre énergie au quotidien et la qualité de vos enseignements qui m'ont permis de tant apprendre ces dernières années.

Monsieur LANNOY, je tiens à vous remercier de l'intérêt que vous portez à ce travail et d'avoir accepté de le juger avec enthousiasme.

Stéphanie, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Ton écoute, tes conseils éclairés et ta pédagogie m'ont permis d'apprendre énormément pendant les quelques mois que nous avons passés à travailler ensemble.

Je tiens aussi à remercier toute **ma famille** pour sa présence et son soutien inconditionnel. Ces remerciements s'adressent particulièrement à :

Florent, je n'aurai jamais les mots pour te dire à quel point je suis heureuse et chanceuse de t'avoir eu à mes côtés toutes ces années. Tu as toujours cru en moi, tu m'as toujours encouragée et tu as toujours été là pour me tirer vers le haut. Merci pour ta patience, surtout à l'approche des examens. Merci de m'avoir donné cette force ces 8, bientôt 9, dernières années. Tu es mon histoire extraordinaire. Un nouveau chapitre de notre vie va bientôt s'ouvrir, vivement Novembre.

Maman, Papa, ça y est ! J'arrive enfin au bout de la dernière ligne droite ! Merci de m'avoir donné les moyens de réussir. Je ne vous serai jamais suffisamment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis toujours. Merci

d'avoir été là dans les bons et les mauvais moments. Merci de m'avoir donné cette force de caractère et cette volonté de ne jamais abandonner.

Guillaume, même à distance tu as toujours répondu présent quand je t'appelais pour te demander des conseils sur des questions techniques, quand je voulais me plaindre que mon 5S n'avancait pas suffisamment vite ou juste pour le plaisir de discuter avec toi.

Camille, merci pour tes précieux conseils et pour tous nos débats animés à table. C'est aussi grâce à toi que j'ai mis un premier pied dans cet univers pharmaceutique et que j'ai trouvé mon chemin, je ne te remercierai jamais assez pour ça.

Vous êtes tous les deux des modèles pour moi et je suis fière d'être votre petite sœur.

Mary-Carole, merci pour ta bonne humeur. **Margaux**, mon petit rayon de soleil, même à 6794 km ta petite bouille et tes éclats de rire me redonnent la pêche.

J'adresse également mes remerciements à toute **ma belle-famille** qui a toujours été derrière moi, et plus particulièrement à :

Muriel, Fabien, merci de m'avoir encouragée et boostée à chaque passage chez vous.

Clément et Estelle, merci pour ces très bons week-ends passés ensemble.

Papy Pierre, Mamie Lucie et Mamie Francine, je suis heureuse que vous soyez fiers de moi. Merci pour toutes vos petites et grandes attentions, votre gentillesse et tous vos encouragements.

Enfin, je souhaite tout spécialement remercier la belle équipe avec qui j'ai partagé ces études :

Clémentine, sans toi, cette aventure n'aurait pas été la même. J'ai eu tellement de chance de te rencontrer et de trouver en toi une personne avec un cœur aussi énorme. J'ai apprécié nos échanges et notre soutien mutuel. Je te souhaite de t'épanouir dans ton nouveau travail (en compagnie de tes petits grains) et je te

souhaite plein de belles choses dans ta vie personnelle. Ces années auront marqué le début d'une belle amitié qui a encore une longue vie devant elle.

Eiya, Guillaume, Léane, Priscila et Louis, merci d'avoir, à coups de farfadets, de carbone à 5 pattes, de faluche et de bolide, mis beaucoup de rires et de bonne humeur dans ces longues années. À la fac ou ailleurs, merci pour tous ces fous rires et ces bons moments passés ensemble.

À toutes les personnes, professeurs, maîtres de conférences, maîtres de stage et collègues qui ont contribué à ma formation, à tous mes amis et à tous ceux qui m'ont soutenue ces 7 années, merci.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
LISTE DES FIGURES.....	21
LISTE DES TABLEAUX.....	23
INTRODUCTION.....	25
PARTIE 1 : MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE ET EXIGENCES QUALITE POUR L'ELABORATION DE SUBSTANCES ACTIVES.....	27
1 MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE.....	27
1.1 LES EXCIPIENTS	28
1.1.1 Définition	28
1.1.2 Fonctions - Exemples	29
1.2 LES ACTIFS ATYPIQUES	30
1.3 LES SUBSTANCES ACTIVES.....	31
1.3.1 Définition	31
1.3.2 Origine	32
1.3.2.1 Origine végétale	33
1.3.2.2 Origine animale	33
1.3.2.3 Origine microbiologique et biotechnologique.....	33
1.3.2.4 Origine minérale.....	34
1.3.2.5 Origine synthétique.....	34
2 DE LA MATIERE PREMIERE DE DEPART A LA SUBSTANCE ACTIVE : EXIGENCES QUALITE	35
2.1 MATIERES PREMIERES DE DEPART DE LA SUBSTANCE ACTIVE.....	35
2.2 QUALITE PAR LA CONCEPTION (QUALITY BY DESIGN)	38
2.3 LES IMPURETES.....	39
2.3.1 Cadre réglementaire pour les impuretés organiques.....	40
2.3.2 Cas particulier des produits de dégradation : Études de stabilité	42
2.4 SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES DANS DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN	44
2.4.1 Common Technical Document.....	45
2.4.2 Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne.....	47
2.4.3 Active Substance Master File.....	50
PARTIE 2 : SUBSTANCES ACTIVES : EXIGENCES REGLEMENTAIRES POUR LES FABRICANTS ET LES DISTRIBUTEURS.....	53
1 FABRICANT.....	53
1.1 AUTORISATION D'OUVERTURE DES ETABLISSEMENTS FABRICANTS.....	53
1.2 FABRICATION.....	54
1.2.1 Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments	55
1.2.2 Certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication	57
2 DISTRIBUTEURS	58

2.1	AUTORISATION D'OUVERTURE DES ETABLISSEMENTS DE DISTRIBUTION	58
2.2	BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION DES SUBSTANCES ACTIVES A USAGE HUMAIN	59
2.3	CERTIFICAT DE CONFORMITE BPD	60
3	PLATEFORME EUDRAGMDP	60
4	SANCTIONS	62

PARTIE 3 : MISE EN PLACE D'UNE ZONE DE STOCKAGE REpondant AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET DE DISTRIBUTION : APPLICATION DE LA METHODE 5M POUR DES SUBSTANCES ACTIVES CHEZ UN FABRICANT - DISTRIBUTEUR..... 65

1	LA METHODE DES 5M	65
2	MISE EN PLACE D'UNE ZONE DE STOCKAGE CHEZ UN FABRICANT - DISTRIBUTEUR	67
2.1	MAIN D'ŒUVRE : PERSONNEL.....	67
2.1.1	Exigences réglementaires	67
2.1.2	Mise en place.....	68
2.1.2.1	Personnel interne à l'entreprise.....	68
2.1.2.2	Personnel externe à l'entreprise	69
2.2	MILIEU : CONCEPTION DES LOCAUX.....	70
2.2.1	Sécurité et sûreté.....	70
2.2.1.1	Exigences réglementaires.....	70
2.2.1.2	Mise en place.....	70
2.2.2	Hygiène et propreté.....	71
2.2.2.1	Exigences réglementaires.....	71
2.2.2.2	Mise en place.....	72
2.2.3	Conditions de stockage.....	72
2.2.3.1	Exigences réglementaires.....	72
2.2.3.2	Cartographie d'un entrepôt.....	73
2.3	MATIERES.....	75
2.3.1	Contrôles à réception	75
2.3.1.1	Exigences réglementaires.....	75
2.3.1.2	Mise en place.....	77
2.3.2	Statut du stock : quarantaine	79
2.3.2.1	Exigences réglementaires.....	79
2.3.2.2	Mise en place.....	81
2.3.3	Préparation des commandes	83
2.3.3.1	Exigences réglementaires.....	83
2.3.3.2	Mise en place.....	83
2.3.4	Retours, rappels.....	84
2.3.4.1	Exigences réglementaires.....	84
2.3.4.2	Mise en place.....	85
2.4	MATERIEL.....	87
2.4.1	Exigences réglementaires	87
2.4.2	Mise en place.....	87
2.5	METHODES.....	88
2.5.1	Exigences réglementaires	88
2.5.2	Mise en place.....	90

CONCLUSION..... 91

BIBLIOGRAPHIE 93

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
AP	Applicant Part (Partie du demandeur)
APIC	Active Pharmaceutical Ingredient Committee (Comité des Ingrédients Pharmaceutiques Actifs)
ASMF	Active Substance Master File
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CEP	Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne)
CFR	Code of Federal Regulations (Code des Règlements Fédéraux)
CQA	Critical Quality Attribut (Attribut Qualité Critique)
CPP	Critical Process Parameter (Paramètre Critique du Procédé)
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document (Document Commun Technique)
DEQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament
EEE	Espace Économique Européen
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and Drug Administration (Agence des denrées alimentaires et du médicament)
HR	Humidité Résiduelle

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour les médicaments à usage humain)
IPA	Ingrédient Pharmaceutique Actif
IPEC	Conseil International des Excipients
MPUP	Matières Premières à Usage Pharmaceutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QbD	Quality by Design (Qualité par la conception)
QTPP	Quality Target Product Profile (Profil cible de qualité du produit)
RP	Restricted Part (Partie Restreinte)

Liste des figures

Figure 1 : Nature de la production des sites avec production pour tiers en France [16]	34
Figure 2 : Différents statuts des matières utilisées pour la fabrication d'un médicament.....	35
Figure 3 : Triangle CTD représentant la composition du Dossier Technique Commun [33]	46
Figure 4 : Modélisation en BPMN du traitement d'une demande de CEP (adapté du document « <i>Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia</i> » [43])	49
Figure 5 : Nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives en dehors de l'Union Européenne [50]	62
Figure 6 : Représentation du Diagramme d'Ishikawa	65
Figure 7 : Processus suivi par les substances actives.....	75
Figure 8 : Processus de contrôle à réception des substances actives à leur arrivée dans les magasins de stockage	77
Figure 9 : Étapes suivies par les substances actives lors de la quarantaine	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples d'excipients	30
Tableau 2 : Exemples de substances pour usage pharmaceutique pouvant être substance active ou excipient.....	31
Tableau 3 : Application des Bonnes Pratiques de Fabrication en fonction du type de fabrication et de l'étape de fabrication [12].....	37
Tableau 4 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives pour usage humain [2].....	40
Tableau 5 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les peptides obtenus par synthèse chimique [2].....	41
Tableau 6 : Conditions et durée des essais de stabilité pour la zone géographique II (Zone méditerranéenne / subtropicale) [32].....	43
Tableau 7 : Répartition des chapitres de Bonnes Pratiques en fonction des 5 M.....	66
Tableau 8 : Chapitres des référentiels se rapportant au personnel	67
Tableau 9 : Chapitres des référentiels se rapportant à la sécurité et à la sûreté	70
Tableau 10 : Chapitres des référentiels se rapportant à l'hygiène et à la propreté...	71
Tableau 11 : Chapitres des référentiels se rapportant aux conditions de stockage..	73
Tableau 12 : Chapitres des référentiels se rapportant aux contrôles à réception	76
Tableau 13 : Chapitres des référentiels se rapportant à la quarantaine	80
Tableau 14 : Chapitres des référentiels se rapportant à la préparation des commandes.....	83
Tableau 15 : Chapitres des référentiels se rapportant aux retours et aux rappels....	85
Tableau 16 : Chapitres des référentiels se rapportant au matériel	87
Tableau 17 : Chapitres des référentiels se rapportant aux méthodes	88

Introduction

La qualité des substances actives constitue un enjeu majeur pour la qualité des médicaments. Les fabricants et distributeurs de ces substances doivent prendre en considération un environnement réglementaire en pleine évolution. En effet, avec la mondialisation de l'industrie et la délocalisation des unités de production, la réglementation sur toutes les phases du cycle de vie des substances actives se renforce. De nouveaux textes sont publiés concernant des parties de la chaîne de vie qui ne faisaient pas l'objet de contrôles il y a encore quelques années.

Pour respecter ces nouvelles réglementations, les producteurs de substances actives doivent donc définir et mettre en œuvre des solutions portant sur l'organisation, la qualité, les processus, la sécurité, ... pour le stockage et la distribution des actifs.

L'exemple suivant illustrera le haut niveau de réglementation dans le stockage de principes actifs. Un fabricant de substances actives sous-traite le stockage chez un prestataire externe et souhaite changer de sous-traitant. Pour stocker et distribuer des actifs, le nouveau prestataire est soumis à autorisation. Cette autorisation est accordée après l'étude d'un dossier de demande fourni par le fabricant d'actifs. L'analyse des documents est faite par les autorités de santé de chaque pays dans lesquels la substance active est commercialisée. Pour étudier le dossier et éventuellement donner leur accord, les autorités de certains pays situés hors du continent Européen exigent que ce producteur ait d'abord obtenu cette autorisation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Une fois que ce premier accord a été obtenu, le processus dans le pays en dehors de l'Europe peut alors prendre un peu plus d'un an à partir du moment où le dossier est considéré comme recevable par ce pays.

Il y a alors une période transitoire entre l'accord de l'ANSM et celui des autorités du pays client. Pendant cette période et tant que l'autorisation n'est pas accordée, les substances actives vendues dans ce pays ne peuvent pas être stockées chez le prestataire. Elles ne pourront plus non plus être stockées chez l'ancien prestataire si le contrat a été rompu. La solution la plus efficace pour le fabricant de substance active est donc de stocker temporairement ses produits dans ses locaux. En effet, en tant que producteur, les activités de stockage en interne et de distribution sont

implicitement autorisées. Ces activités doivent néanmoins répondre à des règles strictes. C'est dans ce contexte que s'inscrit cette thèse.

La première partie de ce travail est consacrée aux Matières Premières à Usage Pharmaceutiques (MPUP). Dans un premier temps, nous repreciserons les différences entre les excipients, les actifs atypiques et les substances actives avant de nous concentrer dans un second temps uniquement sur les substances actives et leur Qualité. Nous pourrons alors détailler, dans la deuxième partie, les différents requis réglementaires pour les fabricants et les distributeurs de substances actives. Enfin, la dernière partie de cette thèse sera dédiée à une application pratique de mise en place d'une zone de stockage en suivant la méthode des 5M.

Partie 1 : Matières Premières à Usage Pharmaceutique et exigences Qualité pour l'élaboration de substances actives

1 Matières Premières à Usage Pharmaceutique

L'article L5138-2 du code de la santé publique définit les Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) comme : « (...) *tous les composants des médicaments au sens de l'article L. 5111-1* » [1].

Ces composants peuvent être divisés en 2 grandes catégories :

- Les **excipients**,
- Les **substances actives** (anciennement « Principe actif »), aussi appelées Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA).

Ces catégories de matières ne sont pas, par nature, réservées à un usage pharmaceutique. Il existe par exemple de nombreux excipients qui sont également utilisés dans l'industrie agroalimentaire ou cosmétique. La destination de ces produits va leur donner ce statut particulier. Ainsi, lorsque les matières premières sont cédées à un établissement pharmaceutique qui les utilise dans la fabrication de médicaments, elles sont considérées comme MPUP. Les différents destinataires (établissements pharmaceutiques, pharmacies à usage intérieur, etc.) de ces produits impliquant un usage pharmaceutique sont listés dans l'article L5138-2 du code de la santé publique : « (...) *L'usage pharmaceutique est présumé pour ces matières lorsqu'elles sont cédées à :*

1° Un établissement pharmaceutique mentionné à l'article L. 5124-1 ou à l'article L. 5142-1 ;

2° Une pharmacie à usage intérieur ;

3° Une officine de pharmacie ;

4° Un médecin, un vétérinaire ou une personne autorisée à préparer des autovaccins à usage vétérinaire mentionnée à l'article L. 5141-12.

Il en va autrement lorsque la personne qui cède ces matières justifie d'une autre destination par la production d'une attestation émanant de l'acheteur ».

En complément de la définition du Code de la Santé Publique (CSP), la 10^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne définit les « *Substances pour usage pharmaceutique* » dans une monographie générale comme étant « (...) *des substances organiques ou inorganiques, quelles qu'elles soient, utilisées en tant que substances actives ou excipients pour la production de médicaments pour usage humain ou vétérinaire* » [2]. Cette définition apporte un complément d'information sur l'origine de ces substances. En effet, les matières peuvent être d'origine organique ou d'origine inorganique. Les matières organiques sont produites naturellement par des êtres vivants (micro-organismes, animaux ou plantes) ou par synthèse chimique. En revanche, les matières inorganiques proviennent de sources non vivantes, elles peuvent provenir de minéraux par exemple.

1.1 Les excipients

1.1.1 Définition

L'alinéa 2° de l'article L. 5138-2 du code de la santé publique définit un excipient comme « *tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage* » [1].

La Pharmacopée Européenne indique quant à elle qu'un excipient est une substance auxiliaire correspondant à « *Tout composant d'un médicament qui n'est pas une substance active. Les adjuvants, les stabilisants, les conservateurs antimicrobiens, les diluants, les antioxydants, par exemple, sont des excipients* » [3].

Ces deux définitions mettent en avant le fait qu'un excipient ne doit pas être à l'origine de l'activité thérapeutique du médicament. Cependant, même si l'idée que les excipients étaient inactifs a longtemps primé, cette notion évolue de plus en plus, de sorte que la réglementation internationale se développe pour mieux encadrer la sécurité de ces composants à part entière.

En effet, les excipients ont longtemps été vus comme des substances devant être inertes envers :

- La substance active, afin de ne pas modifier son activité,
- L'organisme,
- Le conditionnement, afin de ne pas l'altérer ou de ne pas être absorbé par ce dernier.

Mais ils comptent bien souvent pour 90% du volume total d'un médicament. Il semble donc peu probable qu'il n'y ait pas d'impact sur la qualité du médicament si les conditions de fabrication ou de transport des excipients ne sont pas encadrées [4]. Par ailleurs, il existe une catégorie d'excipients particuliers dits à « effet notoire ». Ils sont définis dans le CSP comme « *tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients* » [5]. Ces excipients peuvent présenter une activité pharmacologique à dose élevée (cas du sorbitol par exemple).

En ce qui concerne leur fabrication ou leur distribution, la réglementation française ou européenne ne dispose pas de référentiel opposable comme c'est le cas pour les substances actives. Néanmoins, le producteur d'excipients doit préciser les Bonnes Pratiques qu'il met en œuvre pour ces deux opérations et le choix du référentiel doit impérativement se fonder sur l'utilisation qui sera faite des excipients par les acheteurs [6]. Pour cela, une évaluation des risques doit être menée à l'aide d'outils détaillés dans le texte ICH Q9. Cette analyse doit prendre en compte les risques intrinsèquement liés à l'origine de l'excipient (risque de contamination virale ou microbiologique, stabilité de l'excipient, etc.) mais aussi les risques liés à l'utilisation de l'excipient (forme pharmaceutique, consommation journalière de l'excipient par exemple) [7].

D'après la base de données des ingrédients inactifs qui recense tous les excipients disponibles sur le site de la Food and Drug Administration (FDA), il existe plus de 9200 références de substances enregistrées aux Etats-Unis [8]. En 1999, seulement 800 excipients environ étaient recensés [9].

1.1.2 Fonctions - Exemples

Les excipients remplissent une ou plusieurs fonctions telles que :

- servir de véhicule à la substance active,

- assurer la stabilité du produit fini (c'est-à-dire le médicament),
- améliorer le profil biopharmaceutique (absorption, etc.),
- améliorer les propriétés organoleptiques (goût, odeur, couleur) pour le patient,
- permettre la fabrication du médicament [10].

Des exemples d'excipients avec le rôle qu'ils exercent sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Exemples d'excipients

Rôle	Fonction	Exemple
Colorant	Identifier le médicament	Rouge cochenille
Edulcorant	Masquer une amertume	Saccharose
Lubrifiant	Éviter le grippage sur les machines à comprimer	Stéarate de magnésium
Désagrégeant	Faciliter la désagrégation de la forme solide dans le tube digestif	Amidons

1.2 Les actifs atypiques

Un excipient peut aussi être considéré comme une substance active lorsqu'il est responsable de l'activité thérapeutique désirée dans le médicament. L'excipient rentre alors dans le cadre de la définition relative au statut des substances actives. L'existence de ce double statut est rappelée dans la monographie « *Substances pour usage pharmaceutique* » de la 10^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne : « *Selon la formulation, certaines substances peuvent être utilisées soit comme substances actives soit comme excipients* » [2]. Des exemples de substances pouvant avoir le rôle de substance active ou d'excipient sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Exemples de substances pour usage pharmaceutique pouvant être substance active ou excipient

Nom	Rôle de substance active	Rôle d'excipient
Polyoxyéthylène Glycol (PEG)	Laxatif	Forme cutanée : Agent ajusteur de la consistance Forme sèche : Agent lubrifiant
Sorbitol	Source de carbohydrate Diurétique osmotique	Diluant de compression Agent isotonique
Glucose	Soluté de remplissage (dans les états de choc hémorragique)	Diluant de compression Agent isotonique
Gluconate de sodium	Électrolyte physiologique	Tampon et ajusteur de pH

Ces produits à la frontière entre substance active et excipient sont dénommés « Actifs atypiques ». Le plus souvent, ces produits sont initialement utilisés comme excipients. Leur utilisation en tant substance active impose de mettre en application une réglementation plus stricte : les Bonnes Pratiques de Fabrication. Le respect de ces Bonnes Pratiques incombe au fabricant de la substance active dès lors qu'il est informé que sa substance tient le rôle d'actif dans le produit fini [11].

1.3 Les substances actives

1.3.1 Définition

D'après le glossaire de la partie II des Bonnes Pratiques de Fabrication, « *les substances actives sont des substances utilisées dans la fabrication d'un*

médicament et qui disposent d'une activité pharmacologique ou de tout autre effet utilisés dans un but de diagnostic, de guérison, de traitement, d'atténuation ou de prévention des maladies » [12].

Cette définition est aussi donnée dans le Code of Federal Regulations (CFR) américain dans le 21 CFR part 210.3 à l'alinéa 7 [13].

En regard de la définition du médicament donnée par le CSP, il apparaît clairement que c'est la substance active qui confère au médicament ses propriétés curatives ou préventives. Ce qui va différencier la substance active de l'excipient est donc son activité pharmacologique.

Les substances actives peuvent être classées en 3 catégories :

- Nouvelle substance active, utilisée pour la première fois dans un médicament humain ou vétérinaire,
- Substance active existante mais non décrite dans la Pharmacopée Européenne ou dans toute autre Pharmacopée,
- Substance active existante et décrite dans la Pharmacopée Européenne ou dans la Pharmacopée d'un état membre. Il n'est pas précisé dans les monographies si la substance décrite est une substance active, un actif atypique, ou un excipient.

1.3.2 Origine

Les substances actives peuvent être divisées en plusieurs catégories :

- Substance issue de source végétale,
- Substance issue de source animale,
- Substance d'origine microbiologique et biotechnologique,
- Substance d'origine minérale,
- Substance d'origine synthétique [14].

1.3.2.1 *Origine végétale*

Ces substances actives sont utilisées dans le cadre des médicaments à base de plantes. Cette catégorie de médicament est définie à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

Les végétaux sont utilisés pour l'extraction du principe actif.

1.3.2.2 *Origine animale*

Ces substances actives sont utilisées dans le cadre de l'Opothérapie, c'est-à-dire le traitement d'une pathologie donnée par des extraits de glandes, de tissus ou d'organes animaux. La pancréatine obtenue à partir de suc pancréatique pour le traitement du diabète fait partie de cette catégorie de substance active. L'insuline a également longtemps eu une origine animale.

Cette source est de moins en moins utilisée dans la fabrication de médicaments en raison du développement des techniques de génie génétique et des risques de contamination à l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine.

1.3.2.3 *Origine microbiologique et biotechnologique*

Ces substances actives ont donné naissance à tout un nouveau pan de thérapies biologiques.

Elles peuvent provenir directement de micro-organismes, de bactéries et virus vivants ou atténués ou encore de produits issus directement des micro-organismes par fermentation. Enfin, elles peuvent être issues de cellules et avoir fait l'objet de modifications génétiques. Les vaccins ou les anticorps monoclonaux entrent dans cette catégorie de produits.

La fabrication des substances actives biologiques fait l'objet d'une annexe dédiée (*Annexe 2 - Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques humains*) des Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments [12].

Certains produits issus de la fermentation sont considérés comme des produits d'origine chimique. C'est le cas notamment des stéroïdes, des antibiotiques ou

encore de l'acarbose. Dès lors que l'origine des produits est considérée comme « chimique » alors ils peuvent être génériques contrairement aux médicaments biologiques à proprement parler pour lesquelles on parle de « biosimilaires ». Ces médicaments sont à la frontière entre les produits de fermentation et les produits biologiques.

1.3.2.4 *Origine minérale*

Sont concernés par cette origine des substances actives comme le carbonate de lithium utilisé pour ses propriétés antipsychotiques ou encore la diosmectite (Smecta®) utilisée dans le traitement des diarrhées.

Ces origines minérales sont minoritaires et font l'objet de surveillances particulières en matière de contaminations aux métaux lourds comme le plomb. C'est pour cette raison que depuis 2018, avec la mise en application de la ligne directrice de l'International Council for Harmonisation (ICH) Q3D, l'utilisation du Smecta® et de ses génériques est prohibée chez l'enfant de moins de 2 ans et non recommandée chez la femme enceinte ou allaitante [15].

1.3.2.5 *Origine synthétique*

Actuellement, il s'agit de la plus grande source de disponibilité de substances actives (Figure 1).

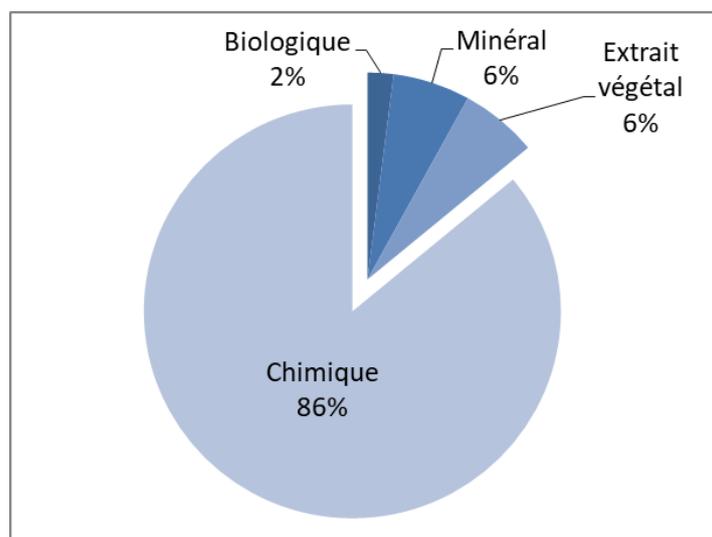


Figure 1 : Nature de la production des sites avec production pour tiers en France [16]

La production de substances actives d'origine synthétique nécessite souvent 10 à 20 étapes de synthèse chimique. Les matières initiales sont successivement transformées en produits dits « intermédiaires ». Ils subissent ensuite des étapes de cristallisation ou de filtration pour améliorer leur pureté et être isolés. La dernière étape du procédé permet d'aboutir à l'obtention de la substance active [16].

2 De la matière première de départ à la substance active : Exigences qualité

2.1 Matières premières de départ de la substance active

Dans la chronologie de fabrication d'un médicament, les différentes matières vont passer par plusieurs stades. Ainsi une matière première va permettre la fabrication de la matière première de départ de la substance active, qui va elle-même permettre la fabrication d'une substance active. Cette dernière sera utilisée dans la fabrication du médicament (Figure 2). Au cours de ce processus, les attentes et les exigences en matière de qualité et de réglementation à appliquer vont être différentes.



Figure 2 : Différents statuts des matières utilisées pour la fabrication d'un médicament

Dans le domaine pharmaceutique, la matière première à l'origine de la substance active est appelée « matière première de départ d'une substance active » ou « *Starting Material* ». Elle est définie par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) dans sa ligne directrice ICH Q7 Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives comme : « *Matière première, intermédiaire, ou substance active utilisé pour la production d'une substance active et incorporé en tant que fragment structural significatif dans la structure de la substance active. (...)* Les matières premières de départ de la substance active ont normalement des propriétés chimiques et une structure définies » [17]. Cette ligne directrice ICH Q7

constitue la partie II des BPF, qu'elles soient européennes ou françaises [12]. La définition de l'OMS est identique [18]. Le « *starting material* » doit donc être une substance bien définie, commercialement disponible et stable.

Les réactifs, les solvants ou encore les catalyseurs utilisés en synthèse chimique pour la fabrication de substances actives ou de leur intermédiaire sont considérés comme de simples matières premières.

C'est au producteur de la substance active de définir et de documenter le point de départ de la fabrication. En fonction de l'origine des matières, de la complexité du procédé de synthèse, de la teneur de chaque impureté de synthèse (présente de façon significative) dans la substance active, ce point de départ peut arriver plus ou moins tard au cours de la fabrication. C'est à partir de cette étape de départ de la fabrication que les BPF relatives aux substances actives sont applicables (Tableau 3).

Tableau 3 : Application des Bonnes Pratiques de Fabrication en fonction du type de fabrication et de l'étape de fabrication [12]

Type de fabrication	Application de ce guide aux étapes (figurées en Bleu) utilisées dans ce type de fabrication				
Fabrication Chimique	Production de la matière première de départ de la substance active	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Production de l' (des) intermédiaire(s)	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Les substances actives issues de sources animales	Collecte d'organes, de liquides ou de tissus	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Les substances actives extraites de sources végétales	Collecte des végétaux	Découpe et extraction(s) initiales	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Extraits de plantes utilisés comme substance active	Collecte des plantes	Découpe et extraction(s) initiales		Extraction supplémentaire	Traitements physiques et conditionnement
Les substances actives composées de plantes broyées ou pulvérisées	Collecte des plantes et / ou culture et récolte	Découpe / broyage			Traitements physiques et conditionnement
Biotechnologie: fermentation / culture cellulaire	Constitution d'une banque de cellules souches et d'une banque de cellules de travail	Entretien de la banque de cellules de travail	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Fermentation classique pour la production d'une substance active	Constitution d'une banque de cellules	Entretien de la banque de cellules	Introduction des cellules pour la fermentation	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Exigences croissantes des BPF : _____ →					

Comme pour les substances actives, les matières premières de départ peuvent être issues de sources variées : synthèse chimique, extraction à partir de plantes, culture cellulaire, fermentation. Pour chaque type de fabrication, les exigences seront différentes. Dans tous les cas de figure, les producteurs du « *starting material* » doivent être identifiés et localisés. Ils doivent être audités.

Pour aider les fabricants à définir leur matière première de départ, la ligne directrice ICH Q11 « Développement et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques / biologiques) » (« *Development and manufacture of drug substance (chemical entities and biotechnological / biological entities)* ») » donne des principes généraux de sélection applicables selon que l'origine de la substance active est synthétique, semi-synthétique, biotechnologique ou biologique. Cette ligne directrice a été publiée en 2012 [19].

Il est nécessaire de garantir que les matières premières de départ de la substance active ne sont pas sources d'impuretés non contrôlées qui pourraient affecter la qualité et la sécurité de la substance active utilisée. De ce fait, les fabricants de ces matières premières de départ sont encouragés à utiliser les principes présentés dans la ligne directrice ICH Q9 pour établir un système d'Assurance Qualité garantissant la qualité des produits et à mettre en application la partie relative au système qualité de la ligne directrice ICH Q7 [20].

2.2 Qualité par la conception (Quality by Design)

La ligne directrice ICH Q11 établit un lien entre la qualité des matières à usage pharmaceutique et la qualité du médicament [21].

De ce fait, face aux exigences croissantes en matière de qualité, les fabricants de substances actives et de médicaments se tournent de plus en plus vers la notion de « Quality by Design », autrement dit de la qualité par la conception. Ce concept a été introduit dans la ligne directrice ICH Q8 « Développement pharmaceutique » (« *Pharmaceutical Development* ») et prend place tout au long de ce développement [22].

La démarche implique tout d'abord d'avoir un profil cible de qualité du produit ou « *Quality Target Product Profile* » (QTPP), similaire à un cahier des charges, qui reprend les caractéristiques idéales pour la qualité, la sécurité et l'efficacité du

médicament à développer. Ensuite, des Attributs Qualité Critique (ou CQA) doivent être identifiés pour la substance active. Ces CQA sont des caractéristiques physiques, chimiques ou encore biologiques qui peuvent avoir un impact sur le produit. Elles sont plus précisément définies dans la monographie « Caractéristiques liées à la fonctionnalité » de la 10^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne comme « *Toute propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique devant être conforme à des limites appropriées, se situer dans un intervalle ou se présenter selon une distribution appropriés, afin de garantir la qualité du médicament souhaitée* » [23].

Pour s'assurer de la qualité du produit, ces caractéristiques doivent se trouver entre des limites appropriées tout en étant analysées selon des méthodes analytiques définies : on parle de spécifications. Par ailleurs, la connaissance du procédé permet de mieux maîtriser en aval les impuretés et d'avoir les paramètres critiques. Ainsi, les Paramètres Critiques du Procédé (CPP) sont fixés en fonction des CQA. Un CPP est défini comme étant « *paramètre du procédé dont la variabilité influe sur un attribut qualité critique et doit, par conséquent, être surveillée ou contrôlée pour s'assurer que le procédé permet d'obtenir la qualité recherchée* » [23]. La surveillance des CPP permet donc d'assurer le suivi des CQA et ainsi la qualité du produit final.

2.3 Les Impuretés

La Pharmacopée Européenne définit dans sa monographie 5.10 « *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique* » une impureté (dans une substance pour usage pharmaceutique) comme « *tout composant autre que l'entité chimique définie comme étant la substance* » [24].

La ligne directrice ICH Q3A concerne les impuretés dans les nouvelles matières à usage pharmaceutique. Elle est applicable pour les nouvelles substances issues de synthèses chimiques qui n'ont pas encore fait l'objet d'un enregistrement (Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) par exemple) [25]. D'après cette ligne directrice, les impuretés peuvent être classées en trois catégories.

- **Impureté organique** : issue des matières premières, des intermédiaires de synthèse ou des produits de dégradations,

- **Impureté inorganique** : impureté dite élémentaire comme les métaux lourds,
- **Solvant résiduel.**

L'ICH M7 définit les **impuretés mutagènes** [26].

2.3.1 Cadre réglementaire pour les impuretés organiques

Les MPUP peuvent présenter des impuretés apparentées : ce sont des substances dont la structure est proche de celle de la substance active. Elles peuvent être à l'origine d'une toxicité plus ou moins grave. Pour cette raison, elles doivent être contrôlées.

La monographie « *Substances pour usage pharmaceutique* » de la Pharmacopée Européenne indique que pour les substances actives, les impuretés organiques doivent être déclarées, identifiées et qualifiées en fonction des indications présentées dans le Tableau 4 et le Tableau 5 [2].

Tableau 4 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives pour usage humain [2]

Dose maximale journalière	Seuil de Déclaration	Seuil d'Identification	Seuil de Qualification
≤ 2 g/jour	> 0,05 pour cent	Soit > 0,10 pour cent soit > 1,0 mg par jour, en prenant le plus petit des deux	Soit > 0,15 pour cent soit > 1,0 mg par jour, en prenant le plus petit des deux
> 2 g/jour	> 0,03 pour cent	> 0,02 pour cent	> 0,05 pour cent

Pour des peptides obtenus par synthèse chimique, les 3 seuils sont plus larges :

Tableau 5 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les peptides obtenus par synthèse chimique [2]

Seuil de Déclaration	Seuil d'Identification	Seuil de Qualification
> 0,1 pour cent	> 0,5 pour cent	> 1,0 pour cent

Les produits de fermentation comme les antibiotiques sont exclus de la ligne directrice ICH Q3A ainsi que de la monographie de la Pharmacopée Européenne. Le texte réglementaire de référence à appliquer pour ces produits est la ligne directrice « *Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics* » éditée par l'EMA [27].

Ainsi, pour une substance active, quelle que soit la dose administrée, le producteur a obligation de déclarer, identifier ou de qualifier l'impureté présente dans son produit [25].

- **La déclaration** doit être faite lorsque l'impureté est présente en quantité supérieure au seuil. Le fabricant reporte dans ses résultats qu'une impureté est présente dans la substance active.
- **L'identification** consiste à décrire la structure chimique de l'impureté. La description est faite par le fabricant.
- **La qualification** correspond à l'acquisition et à l'évaluation de données chez l'animal. Ces données doivent démontrer la sécurité biologique de la substance active.

Ces seuils permettent de différencier les impuretés dites « spécifiées » des impuretés dites « non spécifiées ». D'après la monographie 5.10 « *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique* » de la 10^{ème} édition de la pharmacopée européenne, les impuretés spécifiées sont les impuretés dont les taux sont supérieurs au seuil d'identification. Elles doivent être nommées individuellement dans les spécifications et avoir leur propre critère d'acceptation. Les impuretés non spécifiées sont les impuretés présentes à des taux inférieurs ou

égaux au seuil d'identification. Elles ne sont pas obligatoirement identifiées ni nommées individuellement [24].

En ce qui concerne les impuretés élémentaires, l'application de la ligne directrice ICH Q3D « *Guideline for Elemental Impurities* » est obligatoire pour les nouvelles mises sur le marché depuis juin 2016. Elle est devenue obligatoire pour les médicaments déjà commercialisés en décembre 2017 [28].

Pour ce qui est des solvants résiduels utilisés dans la synthèse chimique de substances actives, ils disposent de leur propre ligne directrice (ICH Q3C « *Guideline for residual solvents* »). Elle est reprise telle quelle dans la Pharmacopée Européenne dans le chapitre 5.4. « *Solvants résiduels* » [29]. Elle a pour objectif d'assurer que leur présence dans le produit fini ne dépasse pas des niveaux définis pour lesquels le fabricant dispose de données de sécurité [30].

En ce qui concerne les impuretés pouvant avoir un effet sur l'ADN, la ligne directrice ICH M7 « *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk* » doit être mise en application [26]. Son objectif est de rendre le risque carcinogène négligeable. Pour cela elle donne des recommandations pour l'identification, la catégorisation, la qualification ou encore le contrôle des impuretés mutagènes. Ce texte ICH exclut certains produits tels que les substances actives qui sont elles-mêmes mutagènes.

2.3.2 Cas particulier des produits de dégradation : Études de stabilité

Les études de stabilité menées sur le principe actif ont notamment pour objectif d'identifier la cinétique de dégradation, d'identifier les éventuels produits de dégradation. Les conditions de stockage sont donc définies d'après les résultats obtenus lors de ces études [31].

La méthodologie de ces études est détaillée dans deux lignes directrices. La première est issue du texte ICH Q1A(R2), applicable depuis août 2003. Elle concerne les études de stabilité des nouvelles substances et produits médicamenteux [32]. La seconde ligne directrice est une extension du texte précédent. Elle est relative aux études de stabilité pour les substances actives

existantes et pour les produits finis dans lesquels ces substances sont intégrées. Elle est applicable depuis mars 2004 [33].

Dans les deux cas, qu'il s'agisse d'une nouvelle substance active ou d'une substance active ayant déjà fait l'objet d'un enregistrement, les essais de stabilité doivent se faire selon les conditions de stockage prévues et selon la zone géographique de stockage envisagée. Cinq zones géographiques existent, la France appartient à la zone méditerranéenne / subtropicale (zone II) [34].

Des substances actives destinées à être stockées à température ambiante feront l'objet de trois types d'essais : long terme, intermédiaire et accéléré. Les conditions à appliquer précisent la température requise pour l'essai, le taux d'humidité résiduelle (HR) ainsi que la durée (Tableau 6).

Tableau 6 : Conditions et durée des essais de stabilité pour la zone géographique II (Zone méditerranéenne / subtropicale) [32]

Etudes	Conditions de stockage	Durée minimum de l'essai
Long terme	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% ou 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5%	12 mois
Intermédiaires	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5%	6 mois
Accélérées	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5%	6 mois

Des conditions d'essais différentes doivent être appliquées si les substances sont destinées à être stockées dans un réfrigérateur ou dans un congélateur.

Les études de stabilité sont réalisées sur au moins 3 lots. Elles permettent de contrôler les produits de dégradation, la teneur en principe actif, la teneur en eau, les caractères organoleptiques, les propriétés physiques telles que la granulométrie. Les conditions de conservation du produit fini seront fixées en fonction des résultats obtenus pour ces essais. Pour un produit sensible, des conditions de conservation particulières et des mentions spéciales sur l'étiquette pourront être imposées. Il sera

alors primordial de contrôler, voire de maîtriser les conditions de stockage dans les entrepôts.

Ces essais permettent également au fabricant de définir [32] :

- 1) **La date de recontrôle de la substance** (ou « *retest date* » en anglais) : date à partir de laquelle des échantillons de la substance doivent être analysés pour contrôler que la substance suit encore ses spécifications. Si les résultats sont conformes, elle peut être utilisée par un fabricant de produit fini. Cette date est utilisée pour les nouvelles substances pour lesquelles les fabricants ne disposent pas de données sur la stabilité sur le long terme.
- 2) **La date de péremption de la substance** : date à partir de laquelle le fabricant sait que la qualité de son produit décline et que les spécifications ne sont plus atteintes. Après cette date, la substance ne doit plus être utilisée par un fabricant de produit fini.

Les informations relatives aux impuretés sont retrouvées dans la partie 3.2.S.3.2 dans la sous-partie « caractérisation » selon le format du Document Commun Technique (CTD) nécessaire à l'utilisation de la substance active dans un médicament.

2.4 Substances actives utilisées dans des médicaments à usage humain

Avant même que la fabrication du médicament ne démarre, les MPUP utilisées doivent prouver qu'elles ont un niveau de qualité suffisant. La démonstration de ce niveau de qualité peut prendre plusieurs formes. Cette preuve de qualité est fournie en respectant le format du Dossier Commun Technique ou « *Common Technical Document* » en anglais (CTD) qui est soumis à évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou par une agence nationale lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [35].

2.4.1 Common Technical Document

Le Common Technical Document est un format de présentation de données harmonisé entre les différents pays membres de l'ICH (Europe, Japon et États-Unis). Cette présentation est obligatoire pour chaque demande d'AMM auprès de l'EMA. C'est-à-dire que chaque substance active utilisée dans un produit fini fait l'objet d'une description documentée selon ce format.

La ligne directrice ICH M4 « *Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Organisation CTD* » précise par ailleurs que les informations contenues dans le dossier doivent être transparentes et ne doivent pas être ambiguës pour en faciliter l'évaluation [36].

Son utilisation est de plus en plus large, y compris dans les pays n'adhérant pas à l'ICH. Bien que le format soit harmonisé, il existe encore des requis différents entre l'Europe, les États-Unis et le Japon. En Europe, par exemple, le format papier peut encore être utilisé pour les dossiers destinés à la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) tandis que pour l'EMA seul le format électronique est reconnu [37]. Il y a également des différences dans les informations à implémenter dans le module « *3.2.R informations régionales* ». Par exemple, le schéma de validation du procédé pour la substance active doit être fourni uniquement pour l'Union Européenne [38].

Les États-Unis requièrent que le format électronique soit conforme au 21 CFR part 11 relatif aux systèmes informatisés et à l'intégrité des données.

Le format CTD est décomposé en 5 modules concernant la qualité, les données non-cliniques, les données cliniques. Le premier module contient les informations administratives spécifiques de chaque région. Le deuxième module regroupe les résumés des modules suivants (modules 3, 4 et 5). Le troisième module est dédié à la Qualité du produit. Le quatrième module concerne la sécurité du produit, avec les résultats des études de toxicologie. Enfin le cinquième module reprend les données d'efficacité obtenues lors des essais cliniques avant commercialisation (Figure 3).

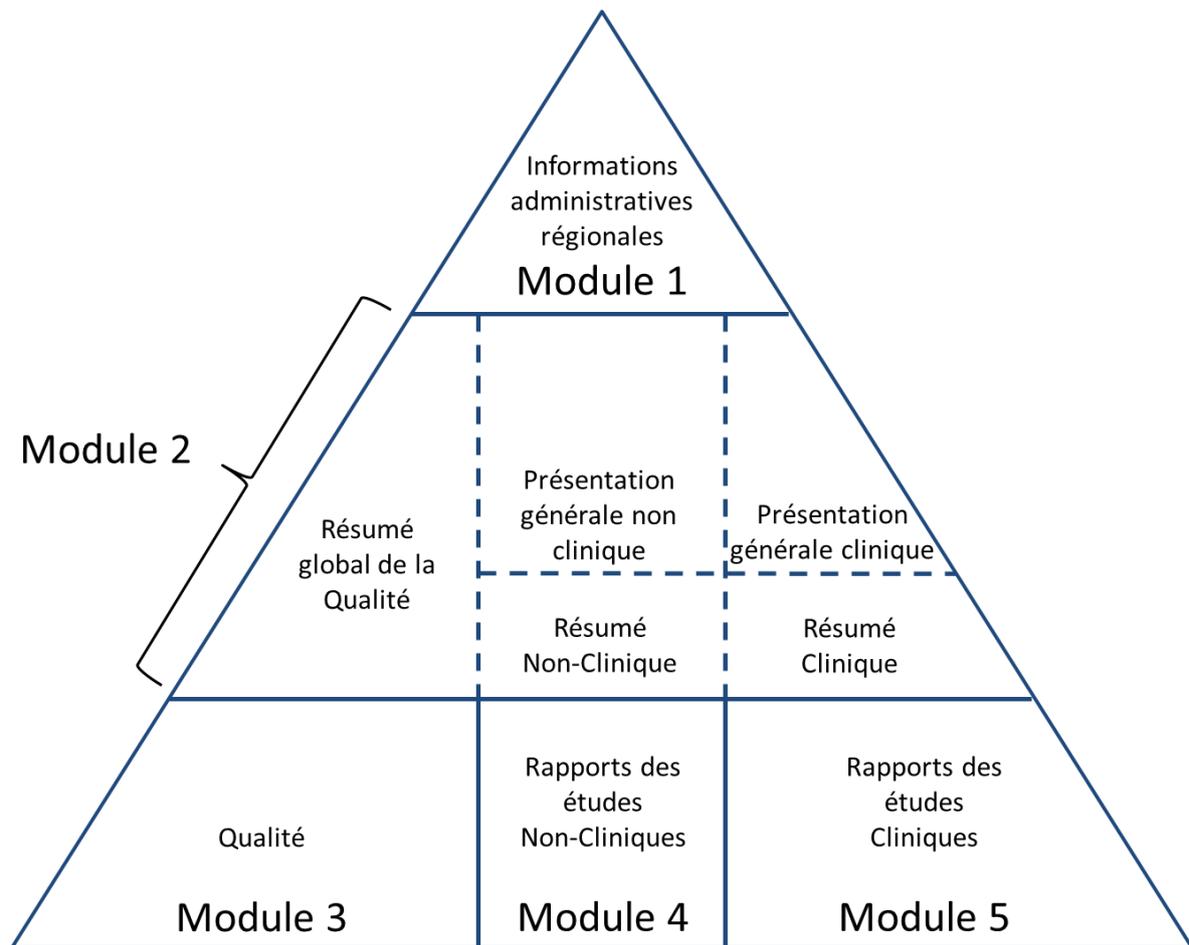


Figure 3 : Triangle CTD représentant la composition du Dossier Technique Commun [33]

La partie 3.2.S du troisième module relatif à la Qualité concerne la qualité et la pureté des substances actives incorporées dans le produit fini. Elle est divisée en 7 sous parties [39] :

- 1) **Informations générales** : Nomenclature, structure, propriétés générales,
- 2) **Fabricant** : Nom, description du process, contrôle du process, contrôle des matières, contrôle des étapes critiques et des intermédiaires, validation du procédé, développement du procédé de fabrication,
- 3) **Caractérisation** : structure et autres caractéristiques, impuretés,
- 4) **Contrôle de la substance active** : spécifications, procédures analytiques, validation des procédures analytiques, analyses de lots, justification des spécifications,
- 5) **Standards ou matériaux de référence,**

6) **Système de fermeture du conditionnement,**

- 7) **Stabilité** : résumé et conclusions des essais de stabilité, protocoles de stabilité post-autorisation, données de stabilité

L'utilisation de ce format est aussi requise pour différents types de soumissions ou demandes réglementaires notamment pour le Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) ou l'Active Substance Drug Master File (ASMF).

2.4.2 **Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne**

La Pharmacopée Européenne est un référentiel, constitué de plusieurs volumes, édité par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). Son objectif est de fournir une base pour le contrôle de la qualité des médicaments. Il reprend entre autre les essais à effectuer sur les matières premières. Ainsi, lorsqu'une substance active fait l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée Européenne, elle doit obligatoirement suivre les spécifications qui y sont indiquées. Celles-ci décrivent les méthodes d'essai à utiliser et les résultats attendus.

Pour être inscrite dans la Pharmacopée Européenne, une substance active doit être utilisée dans un médicament. Elle peut alors faire l'objet d'une demande, par son fabricant, d'une procédure de Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP). Les substances qui ne sont pas décrites dans la Pharmacopée Européenne, les substances biologiques / biotechnologiques ainsi que les substances issues de tissus humains sortent du champ du CEP [40].

Pour un fabricant de substance active, avoir un CEP permet de démontrer le caractère approprié de la monographie pour sa substance, c'est à dire que la qualité d'une substance donnée obtenue par un fabricant donné et selon un procédé donné est contrôlée de manière suffisante par la monographie.

Cette procédure a été mise en place en 1994 en raison de l'augmentation de la délocalisation de la fabrication des substances actives. Elle ne concernait initialement que la pureté chimique des substances pharmaceutiques avant d'être étendue en 1999 aux produits à risque d'encéphalopathie spongiforme

transmissible [41]. La résolution AP-CSP (07) 1 du Conseil de l'Europe sur la certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne adoptée le 21 février 2007 par le CSP précise que la procédure de CEP est applicable pour [42] :

- Les substances organiques ou inorganiques, qu'elles soient considérées comme substances actives ou excipients,
- Les substances produites par fermentation en tant que produits indirects de l'expression génétique (tels que les métabolites de microorganismes), que ces derniers aient été modifiés ou non par des procédures traditionnelles ou par la méthode dite de l'ADN recombinant. Ces produits sont l'objet de la monographie générale « *Produits de fermentation* » de la Pharmacopée Européenne [43],
- Les produits comportant un risque de transmission d'agents d'Encéphalopathie Spongiforme Animale. Ces produits font l'objet d'une monographie générale [44].

En revanche, la procédure de CEP n'est pas applicable pour les produits tels que les protéines ou tout autre produit direct de l'expression génétique, les produits issus de tissus humains, les vaccins ou encore les produits dérivés du sang.

La demande de CEP doit être faite par le fabricant auprès de la DEQM. La démarche se déroule en deux temps :

- 1) Evaluation du dossier soumis par le fabricant,
- 2) Inspection du site de fabrication [45].

Dans un premier temps, le fabricant doit transmettre trois documents au format électronique : un formulaire de dépôt, un dossier au format CTD et un exemplaire du Résumé Global de la Qualité qui reprend les données de la parties 3.2.S du format CTD. La demande est ensuite inscrite sur une liste d'évaluation. Si nécessaire, la DEQM peut adresser ses questions au fabricant. A l'issue de l'évaluation de la demande, si l'avis de la DEQM est favorable, le CEP est accordé (voir la Figure 4).

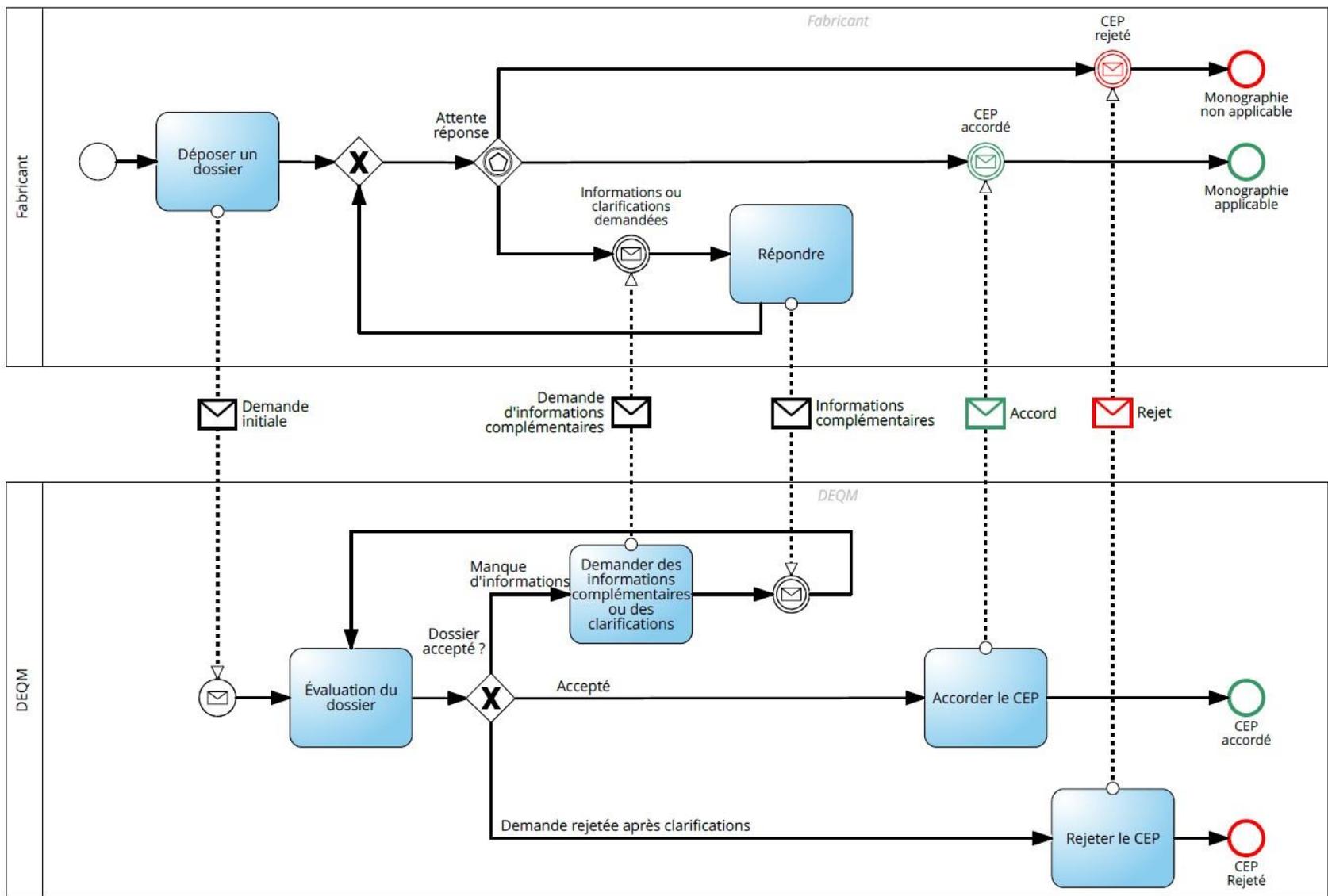


Figure 4 : Modélisation en BPMN du traitement d'une demande de CEP (adapté du document « Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia » [43])

Un certificat est initialement accordé pour une durée de 5 ans. Après cette période, une demande de renouvellement doit être adressée par le fabricant. Si la demande est validée par la DEQM, le certificat à nouveau délivré est valable pour une durée illimitée [46]. Cependant, si des modifications dans le processus de fabrication présentent des risques de conséquences sur la qualité du produit, le fabricant doit mettre à jour le dossier. Cela donnera lieu à une nouvelle évaluation de la part de la DEQM. De la même manière, si la monographie évolue, le fabricant a l'obligation de démontrer la conformité de sa substance aux nouvelles exigences.

Dans un second temps, la DEQM peut inspecter le site producteur pour contrôler le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et du CEP. En effet, la procédure du CEP impose implicitement le respect des Bonnes Pratiques par le fabricant. Les sites sont inspectés sur la base d'une analyse de risques : la probabilité d'être inspecté pour un site dit « à risque » est plus élevée que pour un site fabriquant des substances actives considérées comme non critiques. L'inspection peut se dérouler avant ou après l'obtention du CEP [45]. Si l'issue de l'inspection est négative, le CEP est suspendu ou retiré [47].

Ces CEP ont l'avantage de permettre une évaluation centralisée de la qualité des substances pharmaceutiques, que ce soit pour les substances actives ou pour les excipients. Reconnus par les états membres de la Pharmacopée Européenne et d'autres pays comme l'Australie ou le Canada, ce certificat offre aux fabricants l'opportunité de démontrer que la qualité de leur substance active est contrôlée dans une monographie dédiée. Le CEP à joindre à la demande d'autorisation de mise sur le marché, permet de remplacer en partie la section 3.2.S du dossier CTD. Il apporte ainsi la preuve que la qualité de la substance active (en lien avec son utilisation) est contrôlée par la monographie de la Pharmacopée Européenne [42].

2.4.3 Active Substance Master File

Anciennement appelé European Drug Master File (EDMF), il s'agit d'un document de référence détenu par les producteurs de substance active. La procédure d'ASMF est généralement utilisée pour les substances actives, nouvelles ou déjà sur le marché, qui ne sont pas inscrites à la Pharmacopée Européenne ou pour lesquelles une demande de CEP n'a pas été faite. Elle peut également être mise en place pour des

substances actives existantes qui sont décrites à la Pharmacopée. L'ASMF ne peut néanmoins pas être utilisé pour des substances actives d'origine biologique.

L'objectif de cette procédure est double. D'une part, elle permet de protéger par confidentialité le savoir-faire du producteur de la substance active. D'autre part, elle permet au demandeur d'AMM du médicament ou à son titulaire de s'assurer de la qualité de la substance active qu'il utilise [48].

Le contenu de l'ASMF doit être présenté selon le format de la section 3.2.S du CTD. Néanmoins, à la différence du CTD, les informations sont divisées en deux parties :

- La **partie du demandeur** ou « *Applicant's Part* » (AP) reprend les informations jugées non confidentielles pour le fabricant du médicament. Elle doit contenir des informations suffisamment exhaustives pour que le demandeur d'AMM puisse évaluer le respect des spécifications de la substance active pour en contrôler la qualité.
- La **partie restreinte** (RP) reprend les informations confidentielles telles que des détails sur les étapes du procédé de fabrication (température par exemple) ou les contrôles qualité réalisés au cours de la fabrication de la substance.

L'utilisation de l'ASMF se fait dans le cadre d'une demande d'AMM ou d'une variation d'AMM [49]. La soumission du dossier d'ASMF doit être faite au plus tôt un mois avant et au plus tard au même moment que la demande de mise sur le marché ou de variation. La démarche peut être faite au niveau européen (si la demande d'AMM est faite en suivant la procédure centralisée) ou au niveau national. L'EMA ou les agences nationales qui sont en charge de l'évaluation de la demande, ont accès aux deux parties (AP et RP). Si elles jugent que des informations complémentaires contenues dans la RP doivent être mises à disposition du fabricant du médicament, elle peut demander à ce qu'un amendement à l'AP soit fait.

Le titulaire de l'ASMF s'engage à ne pas modifier le contenu de son dossier sans en informer préalablement les autorités compétentes et le titulaire de l'AMM. A l'issue de l'évaluation, le certificat est délivré pour le producteur de la substance active.

Partie 2 : Substances actives : exigences réglementaires pour les fabricants et les distributeurs

La qualité d'un médicament est dépendante de la qualité des matières premières utilisées. Pour cette raison, des exigences sont présentes tout au long de la chaîne de vie du produit fini.

Selon l'EMA, près de 80% des producteurs de substances actives utilisées pour des médicaments vendus en Europe sont situés hors de l'Union Européenne [50].

1 Fabricant

1.1 Autorisation d'ouverture des établissements fabricants

La directive européenne 2011/62/UE relative à la lutte contre la falsification des médicaments a été transposée en droit français et c'est ainsi que l'ordonnance n°2012-1427 du 19 décembre 2012 a modifié l'article L5138-1 du CSP afin de mettre en place :

- Un **régime déclaratif** pour la fabrication, l'importation et la distribution d'excipients,
- Un **régime d'autorisation** pour la fabrication, l'importation et la distribution de substances actives [51].

Depuis 2012, les établissements souhaitant fabriquer des substances actives doivent faire une demande d'autorisation d'ouverture au directeur général de l'ANSM. Cette demande se présente sous la forme d'un dossier administratif et technique qui doit être déposé sur une plateforme informatisée.

L'article R5138-1 du Code de la Santé Publique précise que le dossier de demande doit contenir :

- Les renseignements administratifs concernant l'établissement (nom, raison sociale, nom des représentants légaux, etc.),

- Les substances actives concernées par la fabrication, la distribution ou l'importation,
- Les caractéristiques des locaux et équipements techniques utilisés dans le cadre de la fabrication, de la distribution ou de l'importation,
- Les informations techniques relatives aux activités de fabrication, d'importation ou de distribution des substances actives, les procédés et systèmes d'assurance de la qualité utilisés ainsi que les sous-traitants éventuels [52].

La demande d'autorisation d'ouverture doit se faire 60 jours au moins avant le début des activités de fabrication. L'autorité de santé compétente pourra, sur la base d'une analyse de risques, décider ou non d'inspecter le site demandeur de l'autorisation.

Sans retour, ni demande de complément ou sans information d'inspection à venir de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) la demande d'ouverture est implicitement validée [53]. En revanche, si dans les 60 jours, le demandeur a été notifié d'une prochaine inspection, il ne pourra pas lancer son activité avant que l'autorité compétente ne lui ait donné son accord.

Cette autorisation d'ouverture doit être faite même si les substances actives sont destinées à l'export. Dès lors que la fabrication est faite sur le territoire national, les exigences sont les mêmes quelle que soit la destination finale des produits [53].

Ce système d'autorisation d'ouverture par l'ANSM est similaire à celui des établissements pharmaceutiques [54].

1.2 Fabrication

D'après l'article L5138-2 du code de la santé publique, la fabrication d'une MPUP regroupe à la fois la fabrication (qu'elle soit complète ou partielle) mais aussi les différents procédés de division et de conditionnement de cette matière avant qu'elle ne soit incorporée dans un médicament.

La directive 2011/62/UE relative aux médicaments falsifiés précise que « *La fabrication de substances actives devrait être soumise à de bonnes pratiques de fabrication, que ces substances actives soient fabriquées dans l'Union ou qu'elles*

soient importées. » [55]. Ainsi, quelle que soit sa provenance, la substance doit être fabriquée selon la réglementation en vigueur du pays dans lequel elle est destinée à être vendue. Cette obligation de fabrication selon des Bonnes Pratiques de Fabrication est aussi rappelée dans la monographie « *Substances pour usage pharmaceutique* » [2].

A l'heure où de plus en plus de matières premières sont fabriquées à l'étranger (en Chine par exemple), la mise en place d'une réglementation et de contrôles harmonisés a pour objectif de garantir que les substances actives et donc les médicaments atteignent les niveaux de qualité, de sécurité et d'efficacité requis.

1.2.1 Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ont d'abord été mises en place en 1963 par le gouvernement américain avant d'être instaurées en France en 1978. Leur mise en place a fait suite à plusieurs scandales sanitaires (Thalidomide par exemple). Initialement, elles ne concernaient que les médicaments à usage humain.

C'est seulement en 2000 que les Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux substances actives ont été publiées dans le texte ICH Q7. En 2010, l'OMS a publié ses Bonnes Pratiques de Fabrication pour les IPA à partir de l'ICH Q7 [56].

Elles ont ensuite été reprises dans la Partie II des Bonnes Pratiques de Fabrication éditées par l'ANSM sous le titre « *Bonnes Pratiques de Fabrication Pour les Substances Actives Utilisées Comme Matières Premières Dans Les Médicaments* ». Cette partie II est applicable à la fois pour les médicaments à usage humain et pour les médicaments à usage vétérinaire contrairement à la partie I relative à la fabrication des médicaments. En effet, cette dernière n'est applicable que pour les médicaments à usage humain. Le document « *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication* » publié par l'ANSM est composé de 4 parties (médicaments à usage humain, substances actives, documents relatifs aux Bonnes Pratiques et médicaments de thérapie innovante) et de 18 lignes directrices concernant des sujets divers (médicaments stériles, gaz médicaux, systèmes informatisés, qualification et validation, etc.)

La dernière édition publiée date de mai 2019.

La partie II concernant les substances actives est opposable. Ces Bonnes Pratiques sont divisées en 20 chapitres.

- 1) Introduction
- 2) Management de la qualité
- 3) Personnel
- 4) Bâtiments et installations
- 5) Équipements de fabrication
- 6) Documentation et enregistrements
- 7) Gestion des matières
- 8) Production et contrôles en cours de procédé
- 9) Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires
- 10) Stockage et distribution
- 11) Contrôles en laboratoire
- 12) Validation
- 13) Maîtrise des modifications
- 14) Refus et réutilisation des matières
- 15) Réclamations et rappels
- 16) Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)
- 17) Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs
- 18) Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire / fermentation
- 19) Substances actives utilisées en essais cliniques
- 20) Glossaires

Le chapitre 17 relatif aux agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs a été rédigé suite aux résultats d'une enquête menée par l'OMS après le décès de plusieurs enfants dans les années 1990 au Nigeria. Ces décès sont survenus après l'utilisation de fûts de Diéthylène glycol

étiquetés et vendus comme étant de la Glycérine dans la formulation d'un sirop de paracétamol [57].

Bien que seule la partie II concerne les substances actives, le chapitre 5 de la partie I (Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain), relatif à la production, donne des indications quant aux substances actives. Il précise en effet que « *Des audits doivent être conduits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de distribution. L'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication sera tenu de vérifier ladite conformité (...)* ».

Ces bonnes pratiques doivent également être appliquées par les fabricants - importateurs de substances actives de pays tiers vers l'Europe. L'autorité de santé nationale doit alors fournir une confirmation écrite pour attester que le fabricant qui importe ses substances a mis en œuvre des normes Qualité équivalentes à celles obligatoires en Europe [58]. Une dérogation existe pour un ensemble de pays dont le cadre réglementaire a été jugé équivalent au cadre réglementaire européen [59].

1.2.2 Certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Les substances actives sont achetées par des établissements pharmaceutiques qui les utiliseront ensuite pour fabriquer des médicaments. Les établissements pharmaceutiques qui achètent et mettent en œuvre la substance active doivent veiller au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication par le fabricant de la substance active concernée. Cette obligation est inscrite dans le Code de la Santé Publique aux articles L.5138-3 à 6 et L.5138-1. Un formulaire de demande expresse d'inspection existe pour les fabricants de substances actives souhaitant être inspectés en vue d'obtenir un certificat de conformité aux BPF. En fonction du risque pouvant affecter la Qualité et la Sécurité des médicaments, l'ANSM pourra procéder, à une fréquence adaptée, à l'inspection du site fabricant [60]. La base de données EudraGMDP rappelle néanmoins que si un fabricant ne dispose pas de ce certificat, cela n'implique pas qu'il ne respecte pas les BPF [61].

Suite à l'inspection d'un fabricant, si la conformité à la réglementation européenne est observée, un certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication est établi par l'agence inspectrice. L'ANSM transmet ensuite les certificats qu'elle a délivrés à l'Agence

Européenne des Médicaments pour que la banque de données communautaire puisse être alimentée conformément aux articles 111 de la Directive 2001/83/CE et 80 de la Directive 2001/82/CE. Cette base de données EudraGMDP est librement consultable sur internet [61].

Ce certificat de conformité ne se substitue pas à l'autorisation d'ouverture de l'établissement [53]. De la même manière, ce certificat n'exempte pas le titulaire de l'AMM du médicament qui met en œuvre la substance active de s'assurer de la mise en application des BPF par son producteur [62]. Des audits doivent être planifiés régulièrement pour vérifier la conformité des pratiques.

Le certificat de conformité aux BPF peut être joint à la « *Déclaration de la Personne Qualifiée* » (ou « *Qualified Person's declaration* ») [63]. Cette déclaration est faite par le fabricant du médicament ou par l'exploitant lors de la demande de mise sur le marché. Elle est obligatoire et permet d'attester que les substances actives utilisées ont été produites dans le respect des BPF. Elle est requise pour tous les titulaires d'AMM qui utilisent la substance active [64].

2 Distributeurs

2.1 Autorisation d'ouverture des établissements de distribution

L'activité de distribution des MPUP est également définie dans l'article L5138-2 du code de la santé publique. Elle concerne l'achat, la vente, le reconditionnement mais aussi le ré-étiquetage et le stockage des matières.

Contrairement à leur fabrication, la distribution des substances actives ne nécessite pas forcément d'autorisation particulière. En effet, dans le cas où elles sont distribuées par l'établissement les fabriquant, et que ce dernier a déjà fait l'objet d'une autorisation, l'autorisation de l'activité de distribution de ces matières est implicite. En revanche, si fabricant et distributeur sont deux entités distinctes, une demande d'autorisation spécifique doit être faite [53]. Dans les deux cas de figure, la demande (fabrication + distribution ou distribution) doit être faite sur un portail de télé-enregistrement.

L'article 46 de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage

humain, modifiée par la directive 2011/62/UE du parlement européen et du conseil du 8 juin 2011 précise que « *Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu au moins (...) d'utiliser seulement des substances actives fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives* » [55].

Comme pour la fabrication de substances actives, l'article 52a de la directive 2001/83/CE rappelle l'obligation d'avoir obtenu une autorisation auprès d'une autorité compétente (l'ANSM en France) pour exercer l'activité de distribution [65].

Si le distributeur est localisé dans un pays européen et distribue ses produits à la France il n'a pas besoin d'autorisation de l'ANSM. Néanmoins il doit être enregistré auprès de l'autorité de santé du pays dans lequel il est implanté.

2.2 Bonnes Pratiques de Distribution des substances actives à usage humain

En 2004, l'OMS a publié ses « *Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting material* ». Elle concerne les MPUP. Comme pour le chapitre 17 des BPF pour les substances actives, la publication de ce guide fait suite à des incidents impliquant l'utilisation de diéthylène glycol [56].

La commission européenne a publié ses lignes directrices concernant les principes de Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) des substances actives des médicaments à usage humain en mars 2015. Ce référentiel opposable tient son origine dans l'article 47 de la directive 2001/83/CE puis dans la directive 2011/62/UE. Cette dernière, relative aux médicaments falsifiés, a modifié la directive 2001/83/CE [55].

En France, les BPD relatives aux substances actives ont été publiées en novembre 2015 par le ministère de la santé après que la directive a été transposée en droit français.

Le guide des BPD relatif aux substances actives complète les principes de distribution des substances actives mentionnés dans le chapitre 17 de la partie II des BPF (partie relative aux substances actives). Il donne davantage de précisions sur les activités d'importation et / ou de distribution ainsi que sur la distribution des substances actives fabriquées par l'établissement [66].

Les Bonnes Pratiques de Distribution sont organisées en 8 chapitres. Le plan rappelle celui de la partie I des Bonnes Pratiques de Fabrication [67]:

Chapitre 1 : Champ d'application

Chapitre 2 : Système qualité

Chapitre 3 : Personnel

Chapitre 4 : Documentation

Chapitre 5 : Locaux et équipements

Chapitre 6 : Opérations

Chapitre 7 : Retours, réclamations, rappels

Chapitre 8 : Auto-inspections

2.3 Certificat de conformité BPD

De la même manière que pour le certificat de conformité aux BPF, un certificat peut être délivré par les autorités compétentes au distributeur sur la base d'une inspection. Si le résultat de l'inspection est conforme à la législation européenne, le distributeur obtient le certificat de conformité. Au contraire, si au cours de l'inspection des écarts aux Bonnes Pratiques sont mis en évidence, un rapport de non-conformité sera édité par l'autorité compétente. Dans les deux cas, les certificats ou les rapports figurent ensuite sur la base de données EudraGMDP [61].

3 Plateforme EudraGMDP

La plateforme EudraGMDP a été mise en place en 2013. Elle succède à la base de données EudraGMP lancée en avril 2007. C'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui est en charge de sa mise en œuvre et de la mise à jour de son contenu sur la base des données fournies par les autorités nationales compétentes de l'espace économique européen (EEE). En France il s'agit de l'ANSM par exemple.

La plateforme a pour objectif d'améliorer le partage d'informations entre les différentes instances réglementaires nationales / les industries pharmaceutiques / le public au sein de l'espace économique européen mais aussi dans le monde entier. Elle a permis de basculer les demandes papiers en demandes dématérialisées, Ainsi, c'est toute la chaîne de distribution des médicaments et des substances actives qui est mieux protégée [68]. Grâce à cette centralisation, tous les acteurs de la chaîne de fabrication et de distribution peuvent vérifier les informations disponibles sur leurs fournisseurs concernant :

- La conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution,
- L'autorisation de fabrication et d'importation,
- L'autorisation de distribution en gros,
- L'enregistrement des fabricants, des importateurs et des distributeurs de substances actives.

Elle fait suite au renforcement de la réglementation envers les médicaments falsifiés.

Un non-respect des Bonnes Pratiques remarqué lors d'une inspection sera conservé dans cette banque de données.

Au 30 juillet 2018, la plateforme EudraGMDP recensait environ 9 500 sites de production de matières premières à usage pharmaceutique en dehors de l'Union Européenne contre 2 335 (soit seulement 20%) en Europe. 61% des sites de production de substances actives destinées à des médicaments qui seront vendus en Europe sont localisés en Inde et en Chine [69].

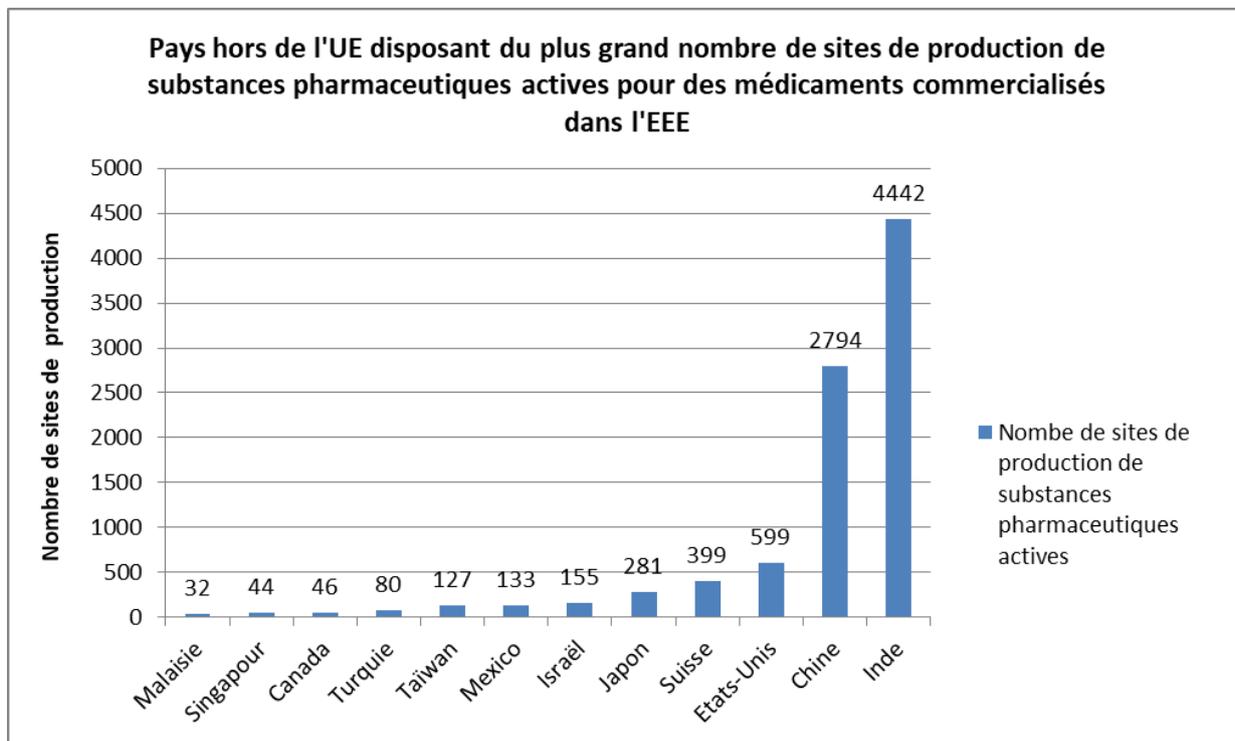


Figure 5 : Nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives en dehors de l'Union Européenne [50]

L'EMA a aussi lancé un vaste programme (*International Active Pharmaceutical Ingredient Inspection Programme*) de rationalisation des inspections pour les BPF relatives aux substances actives. L'objectif est d'améliorer le partage d'informations à la fois sur l'organisation des inspections et leur planification mais aussi sur les conclusions des rapports émis par les inspecteurs [70].

4 Sanctions

L'article L5438-1 du Code de la Santé Publique précise les manquements pouvant être soumis à sanctions financières pour les fabricants et distributeurs de substances actives. Ainsi sont considérés comme manquement :

- Le non-respect des BPF ou des BPD pour les fabricants, importateurs ou distributeurs de substances actives,
- La non-conformité aux BPF et BPD des substances actives utilisées pour un établissement pharmaceutique, une pharmacie d'officine ou à usage intérieur,

- L'absence d'audits par les établissements pharmaceutiques pour s'assurer de la mise en œuvre des BPF et des BPD par les fabricants de substances actives.

Un fabricant de substances actives qui exercerait son activité sans avoir suivi la procédure d'autorisation d'ouverture et sans avoir eu l'accord de l'ANSM peut être puni de deux ans d'emprisonnement et d'une amende d'un montant de 150 000 euros [71].

En lien avec le durcissement de la réglementation envers les médicaments falsifiés, l'article L5438-4 du Code de la Santé Publique précise que la fabrication ou encore la distribution de MPUP falsifiées sont punies de cinq ans d'emprisonnement et 375 000 euros d'amende [72].

Partie 3 : Mise en place d'une zone de stockage répondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution : Application de la méthode 5M pour des substances actives chez un fabricant - distributeur

1 La méthode des 5M

La méthode des 5M est un outil qualité. Appelé également Diagramme d'Ishikawa ou diagramme cause-effet, il permet d'identifier les causes d'un problème. Ces causes éventuelles sont représentées de manière synthétique en forme d'arête de poisson. Le diagramme repose sur la logique suivante : la **Main d'œuvre** travaille dans un **Milieu** spécifique avec des **Matières** et du **Matériel** tout en suivant des **Méthodes** dédiées pour aboutir à un effet donné. Les 5 domaines doivent donc être pris en considération. La catégorie Méthodes inclut l'aspect documentation (procédures) ainsi que l'aspect organisationnel des activités.

Au fur et à mesure du temps des nouvelles catégories telles que Management, Mesures ou Moyens (financiers) sont apparues mais l'étude sera ici fondée uniquement sur les 5M originaux.

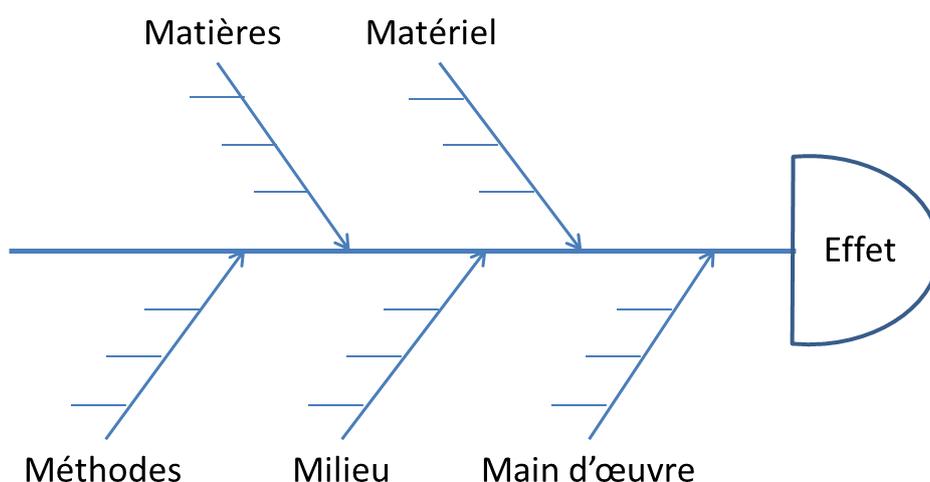


Figure 6 : Représentation du Diagramme d'Ishikawa

Les Bonnes Pratiques ont été rédigées de telle sorte que les chapitres soient facilement attribuables à l'une des 5 causes d'erreurs identifiées par Ishikawa. Seuls les chapitres applicables au stockage sont présentés dans ce travail (Tableau 7) :

Tableau 7 : Répartition des chapitres de Bonnes Pratiques en fonction des 5 M

5M	BPF	BPD
Main d'œuvre	3	3
Milieu	4, 10	5, 6
Matières	4, 7, 9, 10, 14, 15	4, 6, 7
Matériel	5	5
Méthodes	2, 6, 17	2, 4, 6, 7

Bien que classés dans la catégorie Méthodes, les chapitres relatifs au système qualité, à la documentation et à son enregistrement ainsi qu'à la maîtrise des modifications sont applicables à toutes les étapes de la fabrication, du stockage et de la distribution des substances actives.

2 Mise en place d'une zone de stockage chez un fabricant - distributeur

2.1 Main d'œuvre : personnel

2.1.1 Exigences réglementaires

Dans les BPF et les BPD un chapitre est dédié au personnel.

Tableau 8 : Chapitres des référentiels se rapportant au personnel

	BPF	BPD
Chapitres	3 – Personnel	Chapitre 3 – Personnel
Thèmes	3.1 – Qualification du personnel	
	3.2 – Hygiène du personnel	

Selon le paragraphe 3.2 des BPD, « *Le personnel doit recevoir une formation aux exigences des bonnes pratiques de distribution des substances actives. Il doit avoir la compétence et l'expérience appropriées pour garantir que les substances actives sont correctement manipulées, conservées et distribuées* » [67] .

À la fois dans les BPF et dans les BPD, il apparaît clairement que le personnel doit être qualifié et que, par conséquent, il doit être formé aux exigences réglementaires. Cela concerne à la fois le personnel interne à l'entreprise et les consultants des organismes de conseils. Les formations doivent être évaluées et enregistrées, les BPD spécifient en effet dans le paragraphe 3.4 qu' « *un enregistrement de toutes les formations doit être conservé, et leur efficacité doit être périodiquement évaluée et documentée* » [67].

Les responsabilités du personnel doivent aussi être spécifiées par écrit.

Les BPF détaillent également une partie sur l'hygiène du personnel. Certains items sont, à la lecture, applicable aussi aux activités de magasinage. Le personnel doit

notamment avoir de bonnes pratiques en matière d'hygiène, porter des vêtements propres et adaptés, éviter tout contact direct avec les substances actives. Fumer, manger, boire ou stocker de la nourriture doit être limité à certaines zones spécifiées localisées en dehors des zones d'activités.

2.1.2 Mise en place

2.1.2.1 *Personnel interne à l'entreprise*

Initialement, une liste du personnel de l'entreprise qui pourra être amené à entrer dans la zone doit être établie. Ces membres du personnel qui seront habilités à travailler dans la zone représentent différents corps de métiers : caristes, chefs de poste, gestionnaires de stock, personnel administratif lié aux substances actives. Ces personnes doivent suivre un plan de formation avec un module annuel sur les Bonnes Pratiques, la Qualité et l'Hygiène et des modules dédiés aux opérations de magasinage telles que la réception des substances actives, leur mise en quarantaine, leur préparation en vue d'une livraison, le contrôle des conditions environnementales, etc.

D'après les référentiels, les formations doivent être enregistrées. Une évaluation écrite pour chaque membre du personnel avec un score supérieur à 80% peut à la fois servir à cet enregistrement mais aussi démontrer que le personnel est habilité.

Dans les règles d'hygiène internes à l'entreprise, des spécifications particulières peuvent être ajoutées, comme par exemple l'interdiction du port de bijoux dans les magasins de stockage. La perte d'une bague ou d'une montre lors d'une activité en contact direct avec les emballages de produit entraîne un risque de contamination. Par ailleurs, l'utilisation de stylo détectable par rayons X ou champ magnétique permet de limiter ce même risque de contamination chez les clients lors de la mise en œuvre des matières.

2.1.2.2 *Personnel externe à l'entreprise*

Comme pour le personnel interne à l'entreprise, une liste du personnel et des entreprises susceptibles d'intervenir dans la zone de stockage dédiée aux substances actives doit être établie.

Pour la société de nettoyage qui opère régulièrement dans les magasins, un support de sensibilisation aux BPF doit être réalisé pour que les exigences à respecter soient pleinement intégrées dans leur activité.

Pour les sociétés spécialisées dans la maintenance ou encore l'électricité qui sont susceptibles d'intervenir temporairement, une sensibilisation aux BPF doit être faite également. Elle peut être intégrée à une formation dite de « plan de prévention » annuelle. Ce type de formation permet d'informer sur les éventuelles interférences entre les activités ou les interférences liées aux installations. En complément, un « flyer » peut être créé pour rappeler les règles clés. Ce document doit leur être remis avant tous travaux dans la zone.

Aussi, avant toute intervention dans la zone, les équipes doivent remplir un permis d'intervention en collaboration avec une personne habilitée. Ce permis reprend par exemple les moyens de sécurisation à mettre en œuvre sur le lieu de l'intervention. Un permis dédié à la Qualité peut y être joint. Souvent utilisé par les ateliers de production, ce document indique les précautions à prendre pour ne pas contaminer les produits (protection des éventuelles projections, inventaire du matériel utilisé, nettoyage de la zone de travail, etc.).

2.2 Milieu : conception des locaux

2.2.1 Sécurité et sûreté

2.2.1.1 Exigences réglementaires

La sécurité et la sûreté doivent être différenciées. La première concerne tout ce qui est à risque accidentel comme par exemple la gestion du risque d'incendie. La seconde reprend les moyens mis en place contre des actes dont l'objectif est de nuire à l'entreprise (exemple d'une entrée non autorisée dans l'enceinte des bâtiments).

Tableau 9 : Chapitres des référentiels se rapportant à la sécurité et à la sûreté

	BPF	BPD
Chapitres	4 - Bâtiments et installations	Chapitre 5 - Locaux et Equipements
Thèmes	4.1- Conception et construction	

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution, la zone de stockage doit être sécurisée (le terme anglais « *secure* » inclut assurer la sécurité et la sûreté) et à accès limité.

Les BPD précisent ainsi dans le paragraphe 5.1 : « *Les locaux et les équipements doivent être adaptés et adéquats pour assurer (...) la distribution des substances actives. Ils doivent être suffisamment sécurisés afin d'éviter tout accès non autorisé (...)* » [67].

2.2.1.2 Mise en place

La sécurité est assurée par la présence de robinets d'incendie armés et par la présence de portes coupe-feu à fermeture automatique en cas d'incendie. L'entretien de ces éléments doit être assuré à une périodicité définie (vérification annuelle par exemple) et enregistré.

La sûreté va passer par un verrouillage des portes donnant sur l'extérieur, la mise en place d'accès restreints :

- **Par clé** : il faut alors établir une liste des personnes habilitées à rentrer seules ou accompagnées dans les locaux. Le nombre de clés disponibles doit être défini, de même que leur gestion (qui la / les garde par exemple),
- **Par badge** : il faut alors définir les conditions d'activation du badge. L'autorisation peut être individuelle ou pour une fonction donnée (par exemple : cariste des flux internes).

Dans les deux cas de figure, il faut s'assurer que toutes les personnes autorisées à pénétrer dans la zone ont été formées et habilitées.

Par ailleurs, la mise en place d'un cahier d'enregistrement de toute personne non habilitée entrant dans la zone de stockage avec renseignement des heures d'arrivée et de départ permet un suivi complet des allées et venues sur le site.

2.2.2 Hygiène et propreté

2.2.2.1 Exigences réglementaires

L'hygiène est un point central des guides de Bonnes Pratiques.

Tableau 10 : Chapitres des référentiels se rapportant à l'hygiène et à la propreté

	BPF	BPD
Chapitres	4 - Bâtiments et installations	Chapitre 6 - Opérations
Thèmes	4.7 - Hygiène et entretien	Stockage

Le paragraphe 6.9 des BPD indique : « *Les locaux de stockage doivent être propres et exempts de débris, de poussière et de nuisibles. Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter les déversements ou le bris, la contamination par des micro-organismes et la contamination croisée* » [67].

D'après les deux référentiels, les locaux doivent être maintenus propres, sans déchets. Un programme de gestion des nuisibles (insectes, rongeurs, etc.) doit être mis en place. Des mesures doivent être prises pour éviter les contaminations des produits.

2.2.2.2 *Mise en place*

Le service antiparasitaire de l'entreprise (souvent appelé « *pest control* ») doit suivre de manière régulière l'ensemble des dispositifs anti-insectes. L'intégrité des murs des entrepôts et l'absence de brèche, fissure, trou ou toute autre ouverture vers l'extérieur doivent être vérifiées régulièrement. Les conduits d'aération ou toute autre gaine donnant sur le magasin de stockage ne doivent pas rester ouverts : des grilles (d'ouverture de maille suffisamment petite) peuvent être ajoutées pour s'assurer qu'aucun rongeur n'y trouvera un lieu de passage. De la même manière, les portes donnant sur l'extérieur ne doivent pas donner l'opportunité aux insectes de pénétrer dans la zone de stockage. Des bas de porte doivent être ajoutés de façon à ce que la porte soit bien hermétique.

Concernant la propreté du magasin, le nettoyage doit être enregistré. Une procédure doit décrire la fréquence de nettoyage, le produit nettoyant. Les équipements utilisés doivent être dédiés, sinon leur flux (notamment pour l'autolaveuse) doit être établi de manière à limiter les risques de contamination. La fiche de données sécurité du produit de nettoyage utilisé doit préciser que le produit est compatible avec un contact alimentaire.

2.2.3 **Conditions de stockage**

2.2.3.1 *Exigences réglementaires*

Le respect des conditions de stockage est primordial pour assurer la qualité des substances actives et donc indirectement la qualité du médicament.

Tableau 11 : Chapitres des référentiels se rapportant aux conditions de stockage

	BPF	BPD
Chapitres	10- Stockage et distribution	Chapitre 5 – Locaux et Equipements
Thèmes	10.1- Procédures d'entreposage	
Chapitres		Chapitre 6 – Opérations
Thèmes		Stockage

Dans les deux référentiels, il est spécifié que les produits doivent être stockés dans des conditions assurant leur bonne conservation. Ainsi, lorsque les produits imposent des conditions de stockage particulières pour ce qui est de l'humidité et de la température, ces données doivent être suivies et enregistrées : les conditions sont contrôlées. Si les conditions de conservation du produit l'exigent, les conditions doivent être maîtrisées. Les BPD précisent en effet dans le paragraphe 6.8 que : « *Lorsque des conditions spécifiques de stockage sont exigées, la zone de stockage doit être qualifiée et fonctionner dans les limites définies* » [67]. Les locaux ne sont donc pas systématiquement à température et humidité maîtrisées.

2.2.3.2 Cartographie d'un entrepôt

Une cartographie de la zone de stockage doit être faite si la température et l'humidité doivent être contrôlées. D'après le Comité des Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (APIC), des mesures avec des sondes calibrées doivent être faites et contrôlées de manière à démontrer la conformité aux conditions de stockage spécifiées. Ces sondes doivent être positionnées au niveau des points critiques en ce qui concerne les variations de température et d'humidité pour mettre en évidence toute variation qui pourrait influencer la qualité des produits. Leur emplacement doit donc être défini à des points chauds / froids ou humides / secs sur la base de résultats de cartographies [73].

L'annexe « *Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products* » de l'OMS relatif aux cartographies de température pour les zones de stockage détaille les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une cartographie [74]. L'étude doit débuter par la rédaction d'un protocole de cartographie et doit se terminer par la rédaction d'un rapport. Un plan détaillé de l'entrepôt, du type de stockage (rack, travée d'accumulation, ...), le placement des produits, permettra de définir la localisation des différentes sondes. En ce qui concerne leur espacement en longueur et largeur, il est préconisé d'avoir une sonde tous les 5-10 mètres et jusqu'à 20-30 mètres pour les très grands entrepôts. Pour leur positionnement en hauteur, deux cas de figure se présentent :

- 1) Hauteur de 3 mètres 60 ou moins : 1 sonde au niveau du sol, 1 sonde à 1 mètre 20 et une sonde à 3 mètres de hauteur,
- 2) Hauteur supérieure à 3 mètres 60 : les capteurs peuvent être alignés verticalement avec une première sonde au niveau du sol, plusieurs sondes au milieu (progression géométrique) et une sonde tout en haut.

Pour la durée des enregistrements, il est préconisé que, pour un magasin ou une zone de stockage à conditions ambiantes, la cartographie soit réalisée pendant 7 jours consécutifs (5 jours ouvrés et 2 jours de week-end). L'objectif est d'avoir des conditions représentatives de l'activité dans l'entrepôt. L'exploitation des données permettra de mettre en évidence les points chauds / froids ou humides et donc d'y placer les sondes de mesures pour un suivi en continu.

2.3 Matières

L'organisation des différentes étapes de stockage par lesquelles les matières passent peut être représentée de la manière suivante :

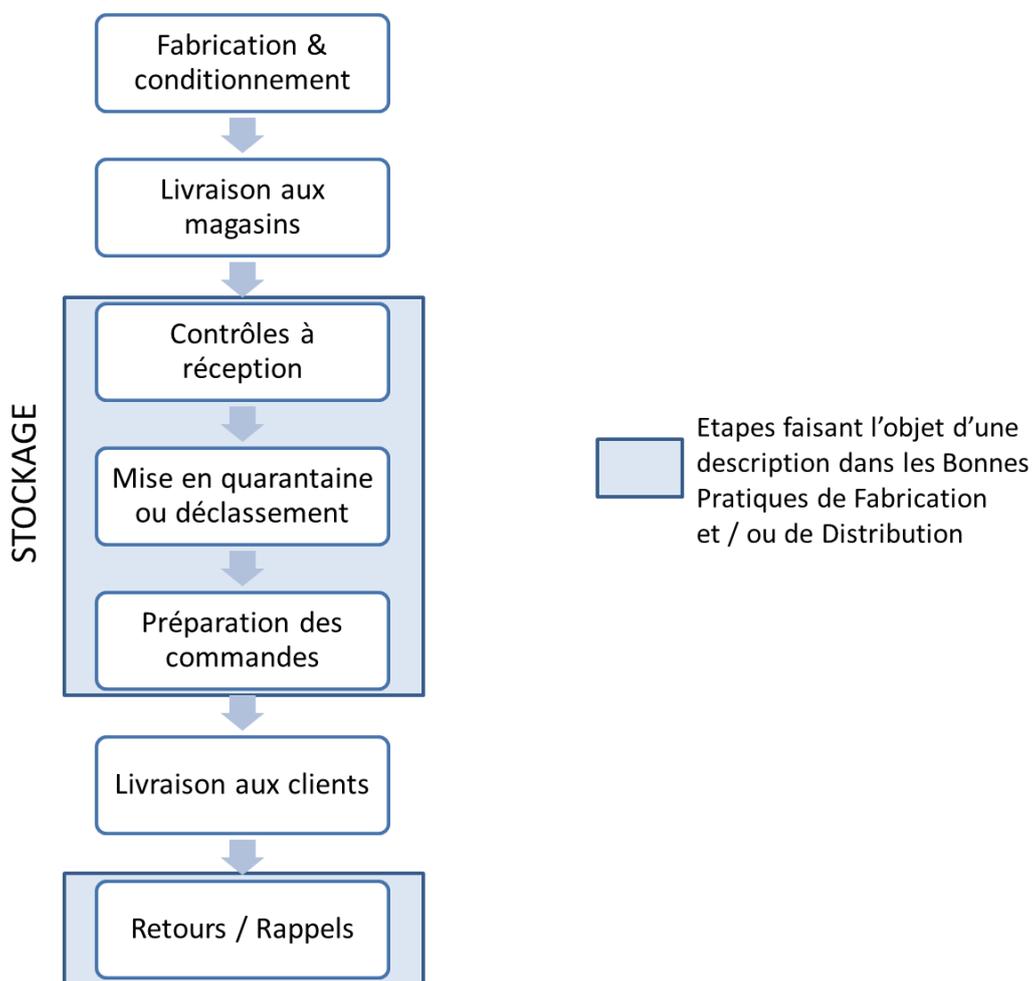


Figure 7 : Processus suivi par les substances actives

Ces étapes font l'objet d'une description plus ou moins longue dans les Bonnes Pratiques de Fabrication ou de Distribution.

2.3.1 Contrôles à réception

2.3.1.1 Exigences réglementaires

Les contrôles à réception des substances actives conditionnées à leur arrivée dans les entrepôts de stockage constituent une étape incontournable dans le processus de stockage et de distribution de ces matières. Que ce soit dans les BPF ou dans les BPD, deux chapitres se réfèrent à cette étape.

Tableau 12 : Chapitres des référentiels se rapportant aux contrôles à réception

	BPF	BPD
Chapitres	4 – Bâtiments et installation	Chapitre 6 – Opérations
Thèmes	4.1 – Conception et construction	Réception
Chapitres	7 – Gestion des matières	Chapitre 4 – Documentation
Thèmes	7.2 – Réception et quarantaine	Procédures
		Enregistrements

Les BPD, en complément des BPF indiquent dans le point 6.2 que : « *Les zones de réception des substances actives doivent protéger les livraisons des intempéries pendant le déchargement. La zone de réception doit être séparée de la zone de stockage. Les livraisons doivent être examinées à réception afin de vérifier que:*

- i) les contenants ne sont pas endommagés;*
- ii) tous les scellés d'inviolabilité sont présents sans aucun signe d'altération;*
- iii) l'étiquetage est correct, y compris la corrélation entre le nom utilisé par le fournisseur et le nom interne, s'ils sont différents;*
- iv) les informations nécessaires, telles qu'un certificat d'analyse, sont disponibles; et*
- v) la substance active et le produit expédié correspondent à la commande » [67].*

L'examen consiste donc, entre autre, à vérifier l'intégrité des contenants, des scellés d'inviolabilité, de l'étiquetage mais aussi à détecter une éventuelle contamination du produit. L'emplacement doit être choisi de telle sorte que les flux des matières ou les flux des personnels n'entraînent pas de confusion ou de contamination.

Par ailleurs, les BPD précisent qu'une procédure doit décrire l'opération de réception et qu'un enregistrement des documents de réception doit être conservé.

2.3.1.2 Mise en place

Après l'étape de fabrication dans les ateliers, les substances actives sont chargées dans des remorques. Les remorques amènent les produits des ateliers de fabrication aux magasins de stockage. A leur arrivée aux magasins, un processus schématique de contrôle à réception peut être mis en œuvre de la manière suivante (Figure 8) :

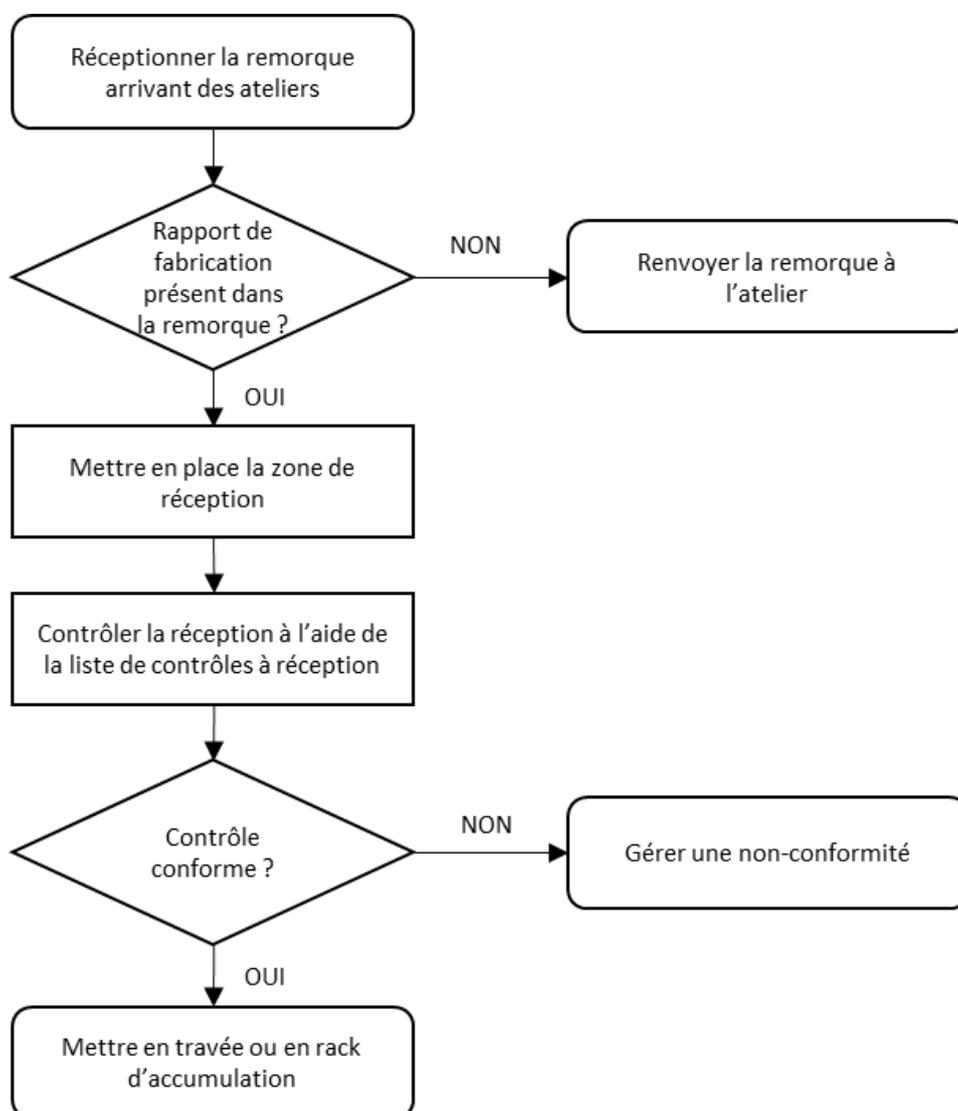


Figure 8 : Processus de contrôle à réception des substances actives à leur arrivée dans les magasins de stockage

Le rapport de fabrication est le document qui arrive avec la marchandise directement de l'atelier de fabrication. Il reprend les informations telles que le nom du produit, le numéro de lot, le nombre d'unités.

L'ensemble de ces contrôles est fait visuellement par des personnes formées. Pour leur bonne réalisation, une zone dédiée et identifiée en tant que telle doit être

disponible. Cette zone doit se situer au plus proche du quai de déchargement afin de limiter le risque d'entrer des produits non-conformes et de contaminer. La taille de l'emplacement doit permettre de faire l'ensemble des contrôles sur le lot en une seule fois.

Une vérification du vide de ligne suite au déchargement précédent doit être réalisée.

Le contrôle de la marchandise à proprement parler peut se faire en trois temps :

- 1) **Contrôle du rapport de fabrication** : s'assurer que le nombre de contenants reçu est bien celui qui a été envoyé, que les numéros de lots coïncident. Cette première étape permet de vérifier que les substances actives qui arrivent dans les magasins sont bien celles qui étaient attendues.
- 2) **Contrôle de l'intégrité et de la propreté de la marchandise** : s'assurer que les contenants (big bag, fûts, cartons, etc.) ne sont pas endommagés ou craqués, s'assurer de l'absence d'insectes et s'assurer de la propreté de la marchandise. Cette deuxième étape a pour objectif d'écarter un risque de contamination des matières.
- 3) **Contrôle de la propreté de la remorque** : s'assurer que le plancher est en bon état, s'assurer de l'absence d'insectes, de la propreté pour écarter toute source éventuelle de contamination. Cette dernière étape de contrôle, si les résultats ne sont pas satisfaisants, permet de renforcer la vigilance quant au risque de contamination ou de non maîtrise des conditions de conservation des produits.

Toutes les observations faites doivent être renseignées dans un document dédié aux contrôles à réception. Cette liste de contrôles, lorsqu'elle est complétée, est conservée pour assurer la traçabilité des opérations qui ont été réalisées.

Si le contrôle n'est pas satisfaisant et que le résultat n'est pas conforme à ce qui est attendu et décrit, le produit est classé « non-conforme ». Plusieurs cas de figure peuvent alors se présenter et peuvent, par exemple, être classés de la manière suivante :

- Si la non-conformité repose sur une anomalie de sécurité ou de propreté l'encadrement doit être averti.

- Si la non-conformité concerne les généralités du rapport de fabrication (nom du produit, code article, etc.), la palette doit être renvoyée à l'atelier de fabrication pour mise en conformité du document.
- Si la non-conformité se rapporte à une anomalie sur les quantités indiquées sur le rapport de fabrication, une correction manuelle peut être apportée (en suivant les règles d'écritures relatives aux BPF).
- Si la non-conformité est liée à l'état de propreté des suremballages ou des contenants et qu'une remise en état est possible en moins de 15 minutes, alors elle doit être faite. Sinon la palette doit être renvoyée à l'atelier.
- Si la non-conformité provient de la propreté intérieure ou qu'un sac est craqué, la palette doit aussi être renvoyée à l'atelier de fabrication.

Si une avarie est constatée sur un contenant après cette première étape de contrôle (apparue lors du transport dans l'entrepôt sur un chariot élévateur exemple), les substances actives doivent être transférées dans une zone de stockage tampon dédiée aux produits non-conformes et en attente de décision. Cette zone regroupe tous les produits dits « déclassés ».

2.3.2 Statut du stock : quarantaine

2.3.2.1 Exigences réglementaires

D'après la définition du glossaire des BPF, la Quarantaine est la « *Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, en vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus* » [12].

Tableau 13 : Chapitres des référentiels se rapportant à la quarantaine

	BPF	BPD
Chapitres	10 – Stockage et distribution	Chapitre 6 – Opérations
Thèmes	10.1 – Procédures d’entreposage	Réception
	10.2 – Procédures de distribution	
Chapitres	9 - Conditionnement et étiquetage d’identification des substances actives et des intermédiaires	
Thèmes	9.3 - Emission et contrôle des étiquettes	
Chapitres	7 – Gestion des matières	
Thèmes	7.2 – Réception et quarantaine	

Ainsi, selon les BPF, pour pouvoir être distribuées à des tiers, les substances actives doivent avoir été libérées suite à des résultats de contrôle qualité conformes. Si un système est mis en place afin de prévenir une quelconque utilisation accidentelle ou non autorisée des produits en quarantaine, une zone séparée n’est pas nécessairement requise pour la quarantaine. Cela implique que la quarantaine peut être gérée de manière :

- **Informatique / Administrative** : avec l’obligation de scanner chaque produit avant sa sortie de stock ou son utilisation en production. Les produits sont bloqués informatiquement,
- **Physique** : avec l’existence d’une zone dédiée pour les produits en attente de leur libération.

Les BPD ne mentionnent la quarantaine dans le cas des réceptions que lorsqu'il y a suspicion de contamination ou que les matières sont refusées. Le paragraphe 6.3 dit qu' : « *en cas de rupture des scellés, d'emballage endommagé ou de suspicion de contamination, les substances actives doivent être mises en quarantaine, soit physiquement soit à l'aide d'un système électronique équivalent, et l'origine du problème doit être recherchée* » [67].

Nous nous placerons ici dans le cas de matières premières actives non libérées pour le stockage.

2.3.2.2 *Mise en place*

Le type de quarantaine le plus facile à mettre en œuvre est la quarantaine physique. Une des possibilités pour la mise en place de cette quarantaine est d'avoir une succession de 5 étapes (Figure 9) :



Figure 9 : Étapes suivies par les substances actives lors de la quarantaine

La mise en quarantaine se fait immédiatement après les contrôles à réception. Les produits vont être rangés à leur emplacement dans la zone de stockage dédiée aux substances actives. La personne responsable de cette étape va immédiatement identifier le lot comme étant sous quarantaine. Cette identification peut être réalisée :

- 1) En sécurisant le lot dans sa travée ou dans son rack d'accumulation pour prévenir toute utilisation accidentelle du lot. Cette sécurisation physique peut être faite physiquement en sanglant l'ensemble du lot dans le cadre d'un stockage en travée ou par un système de chaînette reliée de part et d'autre du rack.
- 2) En affichant en évidence une étiquette, au format A4 par exemple, reprenant le code produit, le numéro de lot, le numéro d'emplacement, le nombre de contenants, la date de réception, le nombre de contenants retirés du lot et

déclassés (contenant craqué par exemple) et l'opérateur qui a mis en stock le lot.

Une fois que l'ensemble des tests nécessaires à la libération du lot a été réalisé et que leur conformité est établie, l'information doit être transmise aux gestionnaires de stock des magasins. L'information peut être passée par l'intermédiaire d'un courrier électronique type avec une trame définie. Ce mél doit impérativement préciser le numéro de lot, le nom du produit et le nombre d'unités concernées.

Lorsque les magasins sont informés de la conformité des tests réalisés sur les produits, le lot peut être sorti de quarantaine. L'affichage papier peut alors être changé avec une nouvelle étiquette dite de « Conformité ». Cette dernière reprend, dans un premier temps le code produit, le numéro de lot, le numéro d'emplacement, la date de la réception des résultats du département qualité ainsi que le nom de l'opérateur.

Dans un deuxième temps, lorsque des produits devront être préparés puis livrés à un client, l'affiche sera complétée avec le numéro de commande, la date, le nombre de contenants retirés de l'emplacement, le nombre de contenants retirés du stock.

Lorsque l'emplacement sera vide, l'affiche de « Conformité » permettra de faire une réconciliation avec l'affiche de quarantaine : devront être contrôlés le nombre de contenants initialement stockés dans l'emplacement et le nombre de contenants sortis du rack ou de la travée. L'objectif ici est de s'assurer qu'aucun contenant n'a disparu ou que des contenants d'autres lots du même produit ou de produits différents, n'ont pas été mélangés.

Des systèmes plus performants peuvent aussi être mis en place. Ainsi, un logiciel de Gestion d'Entrepôt (Warehouse Management System ou WMS) peut être utilisé après avoir fait l'objet d'une validation documentée. La quarantaine est alors gérée informatiquement.

2.3.3 Préparation des commandes

2.3.3.1 Exigences réglementaires

Avant de pouvoir être livrées chez le client, les substances actives doivent être préparées.

Tableau 14 : Chapitres des référentiels se rapportant à la préparation des commandes

	BPF	BPD
Chapitres	4 – Bâtiment et installations	Chapitre 6 - Opérations
Thèmes	4.1 – Conception et construction	Stockage

Dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, il est stipulé que les flux de matières doivent être conçus pour éviter les confusions ou la contamination. Il est aussi indiqué qu'il doit exister une zone identifiée pour les opérations de conditionnement et d'étiquetage.

Par ailleurs, selon le point 6.10 des BPD : « *Il doit exister un système permettant d'assurer la rotation des stocks [par exemple, «premier périmé (à recontrôler), premier sorti»] assorti de contrôles réguliers et fréquents visant à vérifier son bon fonctionnement. (...)* » [67].

2.3.3.2 Mise en place

Pour répondre aux référentiels, la stratégie est d'identifier une zone de préparation spécifique pour les substances actives à proximité d'un quai de chargement dédié pour les substances actives. Cette zone doit être distincte de la zone utilisée pour la réception des produits arrivant des ateliers de fabrication. Cette séparation des flux a pour objectif de supprimer les risques de confusion entre différents produits.

Si certains clients exigent des consignes de préparations particulières nécessitant du matériel particulier (comme des retourneurs pour changer la palette) mais que ce

matériel est mutualisé avec d'autres flux internes, des précautions spéciales doivent être prises avant et après leur utilisation. Ces précautions incluent un contrôle visuel de la zone, permettent de vérifier qu'un vide de ligne a été réalisé à la fin de l'opération précédente et imposent de faire un nettoyage de la zone de préparation si l'état de propreté n'est pas conforme au prérequis.

Aussi, une liste de contrôles à réaliser par les opérateurs doit être établie avant que les substances actives ne soient chargées dans la remorque affrétée par le client. Elle peut reprendre les items contrôlés lors de la réception des matières. Une attention particulière doit être portée sur la date de péremption / recontrôle des substances actives. Un premier verrou est mis en place lors de l'attribution informatique et automatisée des commandes, néanmoins un second contrôle doit être fait et enregistré sur la fiche de contrôle. Cette fiche est ensuite jointe aux documents du lot (rapport de fabrication, fiche de contrôle à réception, etc).

2.3.4 Retours, rappels

2.3.4.1 Exigences réglementaires

Un point critique pour les producteurs de substances actives est d'avoir un système de retour et de rappel des produits bien procéduré.

Tableau 15 : Chapitres des référentiels se rapportant aux retours et aux rappels

	BPF	BPD
Chapitres	14 – Refus et réutilisation des matières	Chapitre 7 - Retours, Réclamations et Rappels
Thèmes	14.5 – Retours	Retours
		Réclamations et rappels
Chapitres	15 – Réclamations et rappels	
Chapitres	4 – Bâtiments et installations	
Thèmes	4.1 – Conception et construction	

D'après les deux référentiels, les substances actives retournées doivent être identifiées et mises en quarantaine jusqu'à la décision du devenir du produit par une personne compétente. La décision du devenir du produit (destruction ou réintégration au stock) doit se fonder sur des critères qui permettent de s'assurer du maintien de conditions adéquates au respect de la qualité des substances actives, notamment si les conditions de stockage ou de transport pendant le retour peuvent avoir une incidence sur leur qualité.

Pour les rappels, les deux référentiels imposent l'existence d'une procédure définissant les circonstances dans lesquelles ils doivent être envisagés.

2.3.4.2 *Mise en place*

Dans un premier temps, et pour optimiser la taille de la zone des retours et l'adapter le plus justement possible, il est possible de se baser sur une étude des retours produits les années précédentes. Cette étude permet de définir le nombre de retours,

les produits concernés et leur volume par pays et sur une période donnée. Si l'étude met en évidence que les quantités sont faibles, alors il n'est pas nécessaire d'avoir une zone dédiée.

Néanmoins, en cas de retour, la substance active doit immédiatement être identifiée comme telle. Le responsable qualité du produit et le responsable des magasins doivent ensuite prendre la décision relative à la zone de stockage (stockage dans la zone sécurisée, dans la zone des produits déclassés, dans la zone des retours d'autres produits, etc.) en attendant de prendre la décision de devenir du produit : destruction notamment.

2.4 Matériel

2.4.1 Exigences réglementaires

Le matériel à utiliser dans le cadre du stockage et de la distribution est peu décrit dans les référentiels.

Tableau 16 : Chapitres des référentiels se rapportant au matériel

	BPF	BPD
Chapitres	5 - Equipements de fabrication	Chapitre 5 - Locaux et équipements

Les BPF se concentrent uniquement sur les équipements de fabrication. Elles ne mentionnent pas les équipements utilisables lors du stockage et de la distribution. Les BPD précisent uniquement que « *les équipements doivent être adaptés et adéquats* » [67].

2.4.2 Mise en place

Dans les magasins, le personnel utilise essentiellement des chariots élévateurs, des retourneurs (pour changer les palettes). De manière plus ponctuelle, une autolaveuse ou des balais peuvent être utilisés. Comme cela a été évoqué dans la partie 2.3.3 *Préparation des commandes*, des précautions particulières doivent être prises si le matériel est utilisé par ailleurs pour d'autres MPUP et s'il n'est pas dédié aux substances actives. Un panneau de fixation pour le matériel de nettoyage avec les éléments de base peut être installé dans la zone de stockage des substances actives. Pour les plus gros équipements, leur utilisation doit impérativement être procédurée.

2.5 Méthodes

2.5.1 Exigences réglementaires

La méthode concerne l'organisation des activités. C'est essentiellement l'aspect documentaire qui est abordé dans les Bonnes Pratiques. Les processus et opérations à mettre en œuvre sont peu voire pas détaillés.

Tableau 17 : Chapitres des référentiels se rapportant aux méthodes

	BPF	BPD
Chapitres	2 - Management de la qualité	Chapitre 2 - Système qualité
Chapitres	6 - Documentation et enregistrement	Chapitre 4 - Documentation
Thèmes		Procédures
		Enregistrements
Chapitres		Chapitre 6 - Opérations
Thèmes		Réception
Chapitres		Chapitre 7 - Retours, réclamations, rappels
Thèmes		Retours
		Réclamations et rappels
Chapitres	17 - Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs	

Dans le chapitre 2 des BPD, sont énoncés les prérequis qualité de base que les fabricants doivent mettre en application. Par exemple, le point 2.2 précise que : « *Le système qualité doit disposer de personnel qualifié en nombre suffisant, de locaux, d'équipements et d'installations adaptés et adéquats. Il garantira que :*

- i) les substances actives sont acquises, importées, détenues, fournies ou exportées dans le respect des exigences des bonnes pratiques de distribution pour les substances actives;*
- ii) les responsabilités de l'encadrement sont clairement spécifiées;*
- iii) les substances actives sont livrées aux bons destinataires dans un délai satisfaisant;*
- iv) les enregistrements sont effectués immédiatement;*
- v) les écarts aux procédures établies sont documentés et font l'objet d'une enquête;*
- vi) des mesures correctives et préventives appropriées (couramment dénommées «CAPA») sont prises pour rectifier les écarts et les prévenir conformément aux principes de gestion du risque qualité;*
- vii) les changements susceptibles d'affecter le stockage et la distribution des substances actives sont évalués » [67].*

Dans les BPF et les BPD, il apparaît également très clairement que toutes les pratiques doivent être procédurées. Le paragraphe 4.5 des BPD fait une liste non exhaustive de ces pratiques : « *Les procédures écrites doivent décrire les activités de distribution qui ont un impact sur la qualité des substances actives. Parmi celles-ci figurent la réception et la vérification des livraisons, le stockage, le nettoyage et l'entretien des locaux (y compris la lutte contre les nuisibles), l'enregistrement des conditions de stockage, la sécurité des stocks sur place et des lots en transit, le retrait des stocks vendables, le traitement des produits retournés, les plans de rappel, etc » [67].*

Certaines parties, telles que celle dédiée à la réception dans le paragraphe 6.2 du chapitre 6 des BPD ou encore celle relative aux Retours dans le chapitre 7,

mentionnent des points de vigilance que les fabricants-distributeurs doivent avoir et les éléments qu'ils doivent obligatoirement contrôler.

2.5.2 Mise en place

Dans le milieu pharmaceutique, tout ce qui est fait doit être écrit et tracé, enregistré. Les substances actives ne dérogent pas à la règle. Pour l'aspect documentaire, comme cela a été décrit tout au long de ce travail, des feuilles d'enregistrement doivent exister pour chaque opération réalisée. Ces documents doivent être dûment complétés et enregistrés. Ils doivent permettre de retracer tous les événements qui ont eu lieu depuis l'arrivée des substances actives au magasin jusqu'au départ de la remorque chez le client.

Pour l'aspect organisationnel, les guides des Bonnes Pratiques ne détaillent pas les processus et procédures à mettre en œuvre pour satisfaire leurs exigences. Ils décrivent essentiellement le résultat à obtenir. Par exemple, dans les Bonnes Pratiques, il est écrit que le personnel doit être formé mais ni la fréquence de formation ni la manière de former ne sont précisées. De même, les BPD précisent que les locaux doivent être suffisamment sécurisés mais n'indiquent pas comment sécuriser la zone ni le niveau de sécurité qui est requis.

C'est à la charge du fabricant de définir, mettre en place des méthodes et des outils qui lui permettront d'atteindre les exigences définies dans les BPF et BPD.

Conclusion

Alors que la fabrication des substances actives est de plus en plus délocalisée en dehors de l'union Européenne, les exigences relatives à l'obtention et à la sauvegarde de la Qualité se renforcent. Déjà à leur stade le plus précoce, les substances actives font l'objet d'un encadrement particulier pour leur élaboration.

Pour exercer leur activité et, plus récemment, pour lutter contre la contrefaçon, les fabricants et distributeurs sont soumis à autorisation d'ouverture par les autorités de santé et des certificats de conformité viennent appuyer la légitimité de ces acteurs dans le cycle de vie du médicament. Des programmes de partage d'informations, comme la plateforme EudraGMPD, doivent aussi continuer à se développer afin d'assurer une harmonisation des pratiques à l'international. L'objectif final est de garantir que le niveau de Qualité de ces MPUP soit identique quel que soit leur lieu de fabrication.

C'est dans cet environnement en pleine mutation que la distribution des substances actives fait l'objet d'un suivi de plus en plus important. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et les Bonnes Pratiques de Distribution s'attachent ainsi à définir un cadre légal et opposable pour les fabricants – distributeurs en donnant les résultats à atteindre mais sans détailler les méthodes à mettre en œuvre pour y parvenir.

Le travail présenté dans cette thèse contribue à pallier ce manque. En effet, nous avons proposé une Méthode générale qui conduit à des solutions pratiques pour la mise en application des BPD pour la Main d'œuvre, le Milieu, les Matières et le Matériel. Cette méthode peut être appliquée et développée chez un producteur de substances actives qui aurait déjà des activités de distribution pour d'autres MPUP et qui stockerait ses ingrédients pharmaceutiques actifs dans ses propres entrepôts pendant une période transitoire. De manière à pouvoir aider les entreprises à mettre en œuvre les Bonnes Pratiques, on pourrait imaginer que ces documents soient complétés par des guides donnant des pistes sur les choix des outils et méthodes avec des exemples de solutions éprouvées sans pour autant divulguer des secrets industriels.

Ainsi, maîtriser le cycle de vie de la substance active, maîtriser sa qualité, c'est maîtriser *in fine* la qualité du médicament. Les substances actives ne représentent

pourtant pas la catégorie majoritaire de MPUP. Les excipients sont les composants les plus importants en matière de volume utilisés dans les médicaments. Le Conseil International des Excipients (IPEC) a rédigé dans les années 2000 un 1^{er} guide sur les Bonnes Pratiques de Distribution des excipients et la certification EXCiPACT™, basée sur le volontariat, permet de prouver la conformité aux BPF et BPD relatives aux excipients. Malgré ces récentes évolutions, les excipients restent peu regardés par les autorités de santé à l'heure actuelle. On peut donc penser que les exigences vont tendre à se renforcer ces prochaines années pour continuer à sécuriser la qualité de ces produits si particuliers que sont les médicaments.

Bibliographie

1. Article L5138-2. Code de la Santé Publique (CSP).
2. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie : Substances pour usage pharmaceutique. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 963-6.
3. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie 1 : Prescriptions générales. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 3-11.
4. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? Journal of Pharmaceutical Sciences. 1 juill 2016;105(7):2019-26.
5. Article R5121-1. Code de la Santé Publique (CSP).
6. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/2)
7. Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union Européenne, 32001L0083 mars 21, 2015.
8. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Inactive Ingredients Database Download. FDA [Internet]. 24 avr 2020 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>
9. David P. Elder, Martin Kuentz, René Holm. Pharmaceutical excipients - Quality, Regulatory and Biopharmaceutical Considerations. 2015;
10. Le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC), The Pharmaceutical quality Group. Le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des Excipients Pharmaceutiques. 2017.
11. Phil Taylor. EMEA view of atypical actives is a 'pragmatic' solution [Internet]. outsourcing-pharma.com. 2008 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2008/11/19/EMEA-view-of-atypical-actives-is-a-pragmatic-solution>
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2019.
13. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Title 21. Part 210.3 : Definitions (21CFR210.3) [Internet]. Code of Federal Regulations. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=210.3>

14. European Medicines Agency (EMA). Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier. CHMP/QWP/297/97 Rev 1 corr, EMEA/CVMP/1069/02. 2005.
15. VIDAL. Diarrhée aiguë : ne pas utiliser les médicaments à base d'argile (SMECTA et générique) chez l'enfant de moins de 2 ans [Internet]. VIDAL. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23134/diarrhee_aigue_ne_pas_utiliser_les_medicaments_a_base_d_argile_smecta_et_generique_chez_l_enfant_de_moins_de_2_ans/
16. Pôle Interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations Economiques (Pipame). Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicament - Rapport final. mars 2017;
17. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients - Q7. 2000.
18. World Health Organization (WHO). Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives pharmaceutiques. WHO Technical Report Series. 2010;(957).
19. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011. European Medicines Agency (EMA); 2012.
20. Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC), The European Chemical Industry Council (CEFIC). APIC Guide for auditing Registered Starting Material Manufacturers. 2018.
21. Gerry Steel. 4 - Quality by Design (QbD) and the Development and Manufacture of Drug Substance. In: Walkiria S. Schlindwein, Mark Gibson, éditeur. Pharmaceutical Quality by Design : a Practical Approach. John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 61-95.
22. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical Development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004. European Medicines Agency (EMA); 2017.
23. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie 5.15 : Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 855-7.
24. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie 5.10 : Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 823-6.
25. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Topic Q3A (R2) : Impurities in new Drug Substances - Note for guidance on impurities testing : Impurities in new drug substances. CMPM/ICH/2737/99. European Medicines Agency (EMA); 2006.
26. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline M7 (R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential

- carcinogenic risk. EMA/CHMP/ICH/83812/2013. European Medicines Agency (EMA); 2015.
27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 corr. 2012.
 28. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities. EMA/CHMP/ICH/353369/2013. European Medicines Agency (EMA); 2019.
 29. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie 5.4 : Solvants résiduels. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 775-82.
 30. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline Q3C (R6) on impurities : guideline for residual solvents. EMA/CHMP/ICH/82260/2006. European Medicines Agency (EMA); 2019.
 31. European Medicines Agency (EMA). Guideline on declaration of storage conditions : A : in the product information of medicinal products. B : For active substances. CPMP/QWP/609/96/Rev 2. 2007.
 32. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Topic Q1A (R2) : Stability Testing of New Drug Substances and Products - Note For Guidance on Stability Testing : Stability Testing of New Drug Substance and Products. CPMP/ICH/2736/99. European Medicines Agency (EMA); 2003.
 33. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Stability Testing : Stability of Existing Active Substances and Related Finished Products. CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr. 2004.
 34. World Health Organization (WHO). Annex 2 : Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series No 953. 2009;
 35. Ordre National des Pharmaciens. La Qualité de la Chaîne du Médicament à l'Heure de la Mondialisation - Des rumeurs à l'information. Les cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens; 2013.
 36. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Topic M4 : Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Organisation CTD. CPMP/ICH/2887/99. European Medicines Agency (EMA); 2004.
 37. Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). eCTD How To Do Document. 2014.
 38. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Topic M4Q : Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Quality. CPMP/ICH/2887/02. European Medicines Agency (EMA); 2003.

39. European Commission, European Medicines Agency (EMA). Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD). Notice to Applicants - Medicinal products for human use. juin 2006;2B.
40. Hélène BRUGUERA. Procédure de Certification de Conformité aux monographies de la Ph. Eur (CEP). 2016; IPEXpo.
41. Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM). Contexte & Statut juridique [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/contexte-juridique-certification-DEQM-77.html>
42. Council of Europe - Public Health Committee. Résolution AP-CSP (07) 1 : Certification of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (revised version). 2007.
43. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie : Produits de fermentation. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 962-3.
44. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie : Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales. In: Pharmacopée Européenne. 10ème édition. p. 962.
45. Hélène BRUGUERA. The procedure for the Certification of Suitability to the European Pharmacopoeia (CEP). 2014.
46. Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM). Nouvelles demandes [Internet]. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/nouvelles-demandes-cep-DEQM-29.html>
47. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). The Inspection Programme [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/inspection-programme-certification-159.html>
48. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Active Substance Master File Procedure Final. CHMP/QWP/227/02 Rev 4, EMEA/CVMP/134/02 Rev 4. 2018.
49. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Substances actives à usage pharmaceutique - Active Substance Master File [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Substances-actives-a-usage-pharmaceutique-Active-Substance-Master-File/\(offset\)/11](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Substances-actives-a-usage-pharmaceutique-Active-Substance-Master-File/(offset)/11)
50. Jean-Pierre Decool, Yves Daudigny. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament. Sénat; 2018. Report No.: 737.
51. Article L5138-1. Code de la Santé Publique (CSP).
52. Article R5138-1. Code de la Santé Publique (CSP).
53. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Questions / Réponses : Autorisation et déclaration des activités de fabrication, d'importation et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). 2017.
54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Décision du 1 oct. 2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation

d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées. 2019.

55. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. Journal officiel de l'Union européenne, 02011L0062 juill 21, 2011.
56. World Health Organization (WHO). Annex 6 : Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. WHO Technical Report Series No996. 2016;
57. Suzanne White Junod. Diethylene Glycol Deaths in Haiti. *Chronicles - Historical Perspectives on Public Health issues*. févr 2000;115(1):78-86.
58. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Importation des substances actives à usage humain - Confirmation écrite [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieresa-usage-pharmaceutique-MPUP/Importation-des-substances-actives-a-usage-humain-Confirmation-ecrite/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieresa-usage-pharmaceutique-MPUP/Importation-des-substances-actives-a-usage-humain-Confirmation-ecrite/(offset)/2)
59. Draguet V. Importation of active substances - Listing of third countries [Internet]. *Public Health - European Commission*. 2018 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals/Importation_activ esubstances_en
60. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Questions / Réponses : Bonnes pratiques de fabrication et de distribution des MPUP - Compléments d'information sur les exigences de la réglementation. 2016.
61. Eudra GMP - Public Layout [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/index.do>
62. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Questions / Réponses : Inspection des établissements - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). 2017.
63. European Medicines Agency (EMA). Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture « The QP declaration template ». EMA/334808/2014. 2014.
64. European Medicines Agency (EMA). Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture « The QP declaration template ». EMA/196292/2014. Compliance and Inspection Department; 2014.
65. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union Européenne, 32001L0083 nov 28, 2001.

66. Daniel Roque. Mise en oeuvre des Bonnes Pratiques de Distribution - Réunion d'information à destination des opérateurs « matières premières à usage pharmaceutique ». Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM); 2017.
67. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain. 2015.
68. European Medicines Agency (EMA). EudraGMDP database [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/eudragmdp-database>
69. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73710.html>
70. European Medicines Agency (EMA). International collaboration on GMP inspections [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/international-collaboration-gmp-inspections>
71. Article L5438-3. Code de la Santé Publique (CSP).
72. Article L5438-4. Code de la Santé Publique (CSP).
73. Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC), The European Chemical Industry Council (CEFIC). GDP for APIs : « How to do » Document - Interpretation of the WHO Guideline Good Trade And Distribution Practices For Pharmaceutical Starting Materials and the EU Guidelines On The Principles Of Good Distribution Practices For Active Substances For Medicinal Products For Human Use. 2014.
74. World Health Organization (WHO). Supplement 8 : Temperature mapping of storage areas. Technical supplement to WHO Technical Report Series, No 961, 2011 : Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. mai 2015;



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BOUREY Julie..... INE : 09060206148

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12/10/2020 à 18h30. Amphithéâtre ou salle : Cazin.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : GAYOT.....

Prénom : Anna.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature:

Avis du président du jury

Nom : Décaudin.....

Prénom : Bertrand.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 21 septembre 2020

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 21 septembre 2020

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : BOUREY
Prénom : Julie

Titre de la thèse : Stockage de Substances Actives : Mise en application des Bonnes Pratiques de Distribution chez un fabricant

Mots-clés : Substance active, Qualité, Bonnes Pratiques de Fabrication, Bonnes Pratiques de Distribution, Stockage, Exigences réglementaires, 5M, Méthode

Résumé : Les substances actives constituent une catégorie à part entière des Matières Premières à Usage Pharmaceutique. Responsables de l'activité pharmacologique du médicament, les substances actives doivent répondre à des exigences qualité très strictes dès les premières étapes de leur élaboration. Les activités de fabrication et de distribution qui suivent cette phase d'élaboration doivent être réalisées par un fabricant et un distributeur ou un fabricant-distributeur dont l'ouverture a été préalablement autorisée par les autorités de santé. Ces différentes entités ont l'obligation de mettre en œuvre les Bonnes Pratiques adaptées à leur activité. L'obtention d'un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et / ou de Distribution (BPD) permet à ces acteurs d'attester de leur légitimité dans la chaîne de vie du médicament. Ainsi, lorsqu'un fabricant désire internaliser l'activité de distribution, il doit développer et appliquer une méthodologie de mise en conformité avec les BPF et BPD de la zone de stockage de ses substances actives. C'est dans ce contexte général que s'inscrit ce travail en proposant une démarche de mise en place d'une zone de stockage fondée sur la méthode des 5M. L'objectif est de proposer des solutions pratiques portant sur l'organisation des différentes activités de magasinage.

Membres du jury :

Président : M. le Doyen Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille et CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme Anne GAYOT, Professeur des Universités

Assesseur : M. Damien LANNOY, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille et CHU de Lille

Membre extérieur : Mme Stéphanie MESSIAN, Responsable Qualité, Roquette Frères