

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le vendredi 30 octobre 2020
Par Mme Clémentine BOYAVAL

Intérêts et exigences réglementaires de la validation du procédé de fabrication d'une forme solide orale :

Exemple d'application : revalidation d'une spécialité commercialisée sous forme de comprimé suite à un changement d'excipient

Membres du jury :

Président : Madame Susanne MUSCHERT, Maître de Conférences en Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences en Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) :

Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités

Madame Adeline BREUVAL, Docteur en pharmacie, Responsable du service Transfert chez Athena Inpharmasci à Valenciennes

Monsieur Bruno LETURGIE, Ingénieur, Chef de projets – Clipperton Project, Prestataire au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies à Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le vendredi 30 octobre 2020
Par Mme Clémentine BOYAVAL

Intérêts et exigences réglementaires de la validation du procédé de fabrication d'une forme solide orale :

Exemple d'application : revalidation d'une spécialité commercialisée sous forme de comprimé suite à un changement d'excipient

Membres du jury :

Président : Madame Susanne MUSCHERT, Maître de Conférences en Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences en Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) :

Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités

Madame Adeline BREUVAL, Docteur en pharmacie, Responsable du service Transfert chez Athena Inpharmasci à Valenciennes

Monsieur Bruno LETURGIE, Ingénieur, Chef de projets – Clipperton Project, Prestataire au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies à Lille

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
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, Pharmacie clinique, Pharmacocinétique et
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacie clinique, Pharmacocinétique et
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacie clinique, Pharmacocinétique et
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	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

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

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

Remerciements

Madame Muschert, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie sincèrement. Vous trouverez ici toute ma gratitude pour avoir pris le temps de juger ce travail d'une part ; et pour l'enthousiasme que vous m'avez transmis lors des manipulations en travaux pratiques. Veuillez croire en mon profond respect.

Madame Hamoudi, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans l'aboutissement de ce travail. Votre investissement a été à la hauteur de l'importance de cette thèse que je suis fière de présenter. J'ai pris un réel plaisir à apprendre à vos côtés. Grâce à cet amour de la galénique que vous m'avez transmis, aujourd'hui, je peux affirmer sereinement que j'ai trouvé ma voie et j'en suis pleinement épanouie. Pour tout ça, je vous remercie infiniment.

Merci pour votre implication, votre savoir et surtout, pour votre gentillesse. J'espère avoir l'occasion de collaborer avec vous, sur d'autres projets.

Madame Gayot, un simple « merci » ne suffirait pas face à l'immensité du savoir que vous m'avez transmis durant ces années. Bien plus que de la théorie, travailler avec vous m'a permis d'acquérir une capacité de réflexion qui me permettra de me sortir de toutes les problématiques rencontrées sur le terrain. Je ne peux que vous remercier d'avoir partagé votre intérêt pour la pharmacie et d'avoir fait naître cette passion pour la galénique ; le tout accompagné de petites anecdotes qui me feront toujours autant sourire dans quelques années. Ce travail signe la fin de six années au sein de la faculté, intenses certes, mais grâce auxquelles je suis aujourd'hui très fière de mon métier. Merci d'avoir fait de moi le futur des entreprises. A moi d'écrire les plus belles pages dans mon histoire de Pharmacien.

Adeline, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ta place dans le jury est pour moi essentielle. Tu as beaucoup contribué à la réalisation de la validation de celui que j'ai toujours appelé « Mon petit bébé » (ici, renommé la fameuse « Spécialité X »). C'est grâce à la confiance que tu m'as accordée et aux projets que tu m'as confiés durant cette période que j'ai pu progresser, apprendre et surtout m'épanouir. Merci aussi pour ton investissement ; pour tout ce que tu m'as transmis techniquement et humainement. Le stage durant lequel tu m'as encadrée a été décisif : à cet instant, j'ai

su que je voulais rester là ! Je suis heureuse de cette nouvelle vie qui s'offre à moi au sein d'Inpharmasci. Notre collaboration ne fait que commencer et je suis sûre qu'ensemble, nous allons faire de belles choses.

Bruno, t'avoir dans ce jury était une évidence. Bien que la situation nous ait empêchés de reprendre nos bureaux pendant de nombreuses semaines, nos discussions autour d'un café ont mis en avant une chose : notre passion commune pour les presses à compriimer ! Qui aurait pu croire qu'un matin, j'aurai été aussi enthousiaste de te montrer la dernière presse nouvelle génération ? Je te remercie de nous permettre de collaborer encore une fois. Je ne doute pas de la pertinence de tes remarques et je suis sûre que de par ton expérience, tu trouveras le moyen d'enrichir la réflexion autour de ce travail. Comme tu me l'as toujours dit, le monde de l'industrie pharmaceutique est petit. Je suis sûre que l'on finira par se retrouver ici, ou ailleurs (autour d'un verre peut-être, béeéh)...

Quentin, on a mis du temps à se trouver mais nous voilà enfin réunis pour écrire la plus belle page de notre vie ensemble. Merci pour ton amour qui illumine mes journées, qui me fait me sentir forte et invincible. Sois convaincu d'une chose : je t'aimerai toute ma vie.

Papa et Maman, les mots me manquent pour vous exprimer ma reconnaissance. Aujourd'hui, si je suis cette jeune femme épanouie, c'est avant tout grâce à votre amour qui m'a porté vers le haut durant toutes ces années ; et qui continuera encore toute la vie. Je vous remercie sincèrement pour votre soutien sans faille, aussi bien dans mes projets professionnels que personnels. Papa, tu seras toujours le premier homme de ma vie ; aux épaules si solides que je pourrai toujours venir m'y reposer. Maman, tu es mon exemple au quotidien ; j'aimerai tellement te ressembler. Je vous remercie aussi pour votre éducation ; peut-être parfois sévère (quand je restais jusqu'à 16 heures devant mon assiette de hachis parmentier que je ne voulais pas finir...) mais qui me permet de défendre des valeurs dont je suis fière. L'investissement que j'ai mis dans ce travail est à la hauteur de vos sacrifices. Soyez en sûrs, je vous serai éternellement reconnaissante d'avoir façonné, pendant tant d'années, la Clémentine d'aujourd'hui.

Mon frère, nous nous sommes tant chamaillés... Probablement que cela est proportionnel à l'amour que je te porte. Je suis très fière de l'homme que tu deviens. Avec **Laurine**, vous m'apportez un soutien indéfectible. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous. La vie nous réserve encore tant de belles surprises. A toutes ces bêtises, à toute cette complicité, à tout cet amour.

Mamie, les choses de la vie ont fait que maintenant, lorsque nous regardons le ciel, une étoile brille plus fort que les autres. Ces quelques lignes ne suffiront pas à résumer l'amour que je te porte alors je te dirai simplement : merci d'être toujours là. Je sais que je trouverai toujours une oreille attentive. Je serai toujours là pour prendre soin de toi parce que tu es mon pilier. A **papy** qui me guide lorsque le ciel s'obscurcit.

Charlotte, ma cousine. Je voudrai simplement te remercier de me donner un si bel exemple. La femme accomplie que tu deviens ne peut que me rendre fière de toi. La vie te sourit enfin, le bonheur te rend radieuse alors poursuis dans cette voie accompagnée de ton pompier **Thomas**. Merci pour tout l'amour que tu m'apportes et merci pour tous ces fous rires (à en rester coincée entre deux arbres !).

Marraine, tu es la femme la plus forte que je connaisse. Je t'envoie tout mon courage et tout mon amour. Merci d'avoir contribué, avec notre **Gérard** national, à mon développement personnel par ta joie de vivre si contagieuse. De nombreux moments de bonheur nous attendent encore.

Nanou et **André**, merci d'avoir participé à mon éducation avec tant de bienveillance. Vous me suivez depuis mon enfance, il est bien normal que vous participiez maintenant à mes réussites !

Catherine et **Bruno**, merci pour votre accueil des plus chaleureux. Au sein de votre foyer, j'ai trouvé une deuxième famille et je suis très heureuse d'en faire partie.

Ludivine, les années ont passé et nous sommes toujours là, l'une pour l'autre. J'ai trouvé en toi la sœur qui me manquait. Même la distance n'a jamais réussi à nous séparer. Nous sommes passées par des moments sombres, des moments difficiles mais grâce à notre amitié, nous avons toutes les deux remonté la pente pour trouver

la profession de nos rêves. Merci pour ce soutien que tu m'as apporté depuis tant d'années et qui contribue pour beaucoup à mes réussites. Tu fais une pupu en or et ces petits bouts ont de la chance de passer entre tes doigts de fée !

Julie, nous voilà au bout de cette aventure. « La thèse est un accouchement difficile » nous a-t-on toujours répété ... et bien aujourd'hui, je ne suis pas peu fière de ce beau bébé !!!! Merci pour ton soutien pendant toutes ces années pharma. Toujours là l'une pour l'autre, à se remotiver, se porter vers le haut. Je pense que tu y es pour beaucoup dans ma réussite. Je te souhaite tout le bonheur du monde professionnellement et personnellement. Et inutile de préciser que ces quelques mots ne signent pas la fin de l'histoire mais plutôt le début d'un nouveau chapitre, en dehors des bancs de la fac.

Mes amis pharma, **Léane, Eiya, Guillaume** et **Louis** : votre rencontre a embelli les journées grises. Si je devais résumer les années fac avec vous, je dirais surtout que c'était une belle partie de rigolades. Nous en avons passé des midis, en Galien, à jouer aux cartes et à rigoler... rigoler... rigoler... Merci d'avoir apporté tant de bonne humeur et de soutien. Merci à toi, ma Ya, pour ces séances de TP (plus ou moins réussies, il faut bien l'avouer). J'ai trouvé en toi une amie bienveillante et sincère. Je suis fière de ta réussite et te souhaite longue vie dans ton officine. Je vous dis : à très bientôt !

Mes collègues du transfert, **Charlotte** et **Marion**. C'est un réel plaisir que de continuer à collaborer avec vous. Même si la vie en entreprise n'est pas toujours facile, je sais qu'il y en aura toujours une pour remonter le moral des autres. Je vous promets autant de soutien que celui que vous m'avez apporté. La suite nous réserve encore beaucoup de belles choses avec cette équipe de choc ! (Et des moins belles, comme la mise à jour des dossiers de lot...).

Enfin, merci à tous ceux qui ont participé à ma réussite par un petit mot gentil, une pensée, un soutien.

Liste des abréviations

AMDE(C)	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets (et de leur criticité)
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANVISA	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i> ~ Agence brésilienne de réglementation de la santé
A3P	Association pour les produits propres et parentéraux
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPP	Bonnes pratiques de préparation pharmaceutique
CAPA	<i>Corrective Action Preventive Action</i> – Actions correctives actions préventives
CFR	<i>Code Federal of Regulations</i> – Code des règlements fédéraux
CPP	<i>Critical Process Parameters</i> – Paramètres critiques du procédé
CQ	Contrôle qualité
CQA	<i>Critical Quality Attributes</i> – Attributs critiques de qualité
CTD	<i>Common Technical Document</i> – Document technique commun
DOE	<i>Design Of Experiments</i> – Plans d'expériences
EEE	Espace économique européen
EMA	<i>European Medicines Agency</i> – Agence européenne du médicament
EMA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i> – Agence européenne de l'évaluation du Médicament
FAT	<i>Factory Acceptant Test</i> – Test Acception en usine
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Agence des denrées alimentaires et du médicament
GMPs	<i>Good Manufacturing Practices</i> – Bonnes pratiques de fabrication

HAZOP	<i>HAZard and OPerability analysis</i> – Analyse des risques et de sécurité de fonctionnement
ICH	<i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> – Conseil international d’harmonisation des exigences techniques pour l’enregistrement des médicaments à usage humain
IPC	<i>In-Process Control</i> – Contrôle en cours de fabrication
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> – Organisation internationale de normalisation
ISPE	<i>International Society for Pharmaceutical Engineering</i> – Société internationale d’ingénierie pharmaceutique
MP	Matière première
MSP	Maîtrise statistique des procédés
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPQO	<i>Office of Pharmaceutical Quality Operations</i> – Bureau des opérations de qualité pharmaceutique
PAT	<i>Process Analytical Technology</i> – Technologie d’analyse des procédés
PBF	Pratiques de bonne fabrication
PDV	Plan directeur de validation
PE	Pharmacopée européenne
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i> – Convention sur l’inspection pharmaceutique
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> – Convention sur l’inspection pharmaceutique et programme de coopération en matière d’inspection pharmaceutique
PF	Produit fini
PQR	<i>Product Quality Review</i> - Revue qualité produit
PVC	Polychlorure de vinyle
QbD	<i>Quality By Design</i> – Qualité par la conception

QD	Qualification du développement
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification de performance
QRM	<i>Quality Risk Management</i> – Management du risque de la qualité
QTPP	<i>Quality Target Product Profile</i> – Profil qualité cible du produit
R&D	Recherche et développement
RDC	<i>Resolução da Diretoria Colegiada</i> – Résolution du conseil collégial
SA	Substance active
SAT	<i>Site Acceptant Test</i> – Test acceptation sur site
SFSTP	Société française des sciences et techniques pharmaceutiques
UE	Union européenne
URS	<i>User Requirement Specifications</i> – Spécifications des besoins utilisateur
USC	<i>United States Code</i> – Code des Etats-Unis
ZLG	<i>Zentralstelle der Länder Gesundheitsschutz</i> – Office central de la protection de la santé des Etats Fédéraux

Table des matières

~ Introduction ~	25
------------------------	----

~ PARTIE I ~

Généralités sur la validation du procédé de fabrication d'un médicament

1. Historique : validation du procédé de fabrication au fil du temps	30
2. Définitions : termes associés au processus de validation du procédé de fabrication ...	32
3. Intérêts : validation du procédé de fabrication d'un médicament	34
4. Référentiels concernant la validation	35
4.1. Organisation Mondiale de la Santé ~ OMS	35
4.2. Bonnes Pratiques de Fabrication ~ BPF	39
4.3. Food and Drug Administration ~ FDA	45
4.4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ~ ANVISA	49
5. Lignes directrices concernant la validation	55
5.1. Directive 2001 : Note d'orientation sur la validation des processus ~ EMA	55
5.2. Directive 2016 : Ligne directrice sur la validation des procédés pour les produits finis ~ EMA	57
5.3. Directive de 2011 : Validation des processus – Principes généraux et pratiques ~ FDA	59
6. Référentiels en lien avec la validation du procédé de fabrication du médicament	62
6.1. International Council for Harmonisation ~ ICH	62
6.2. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme ~ PIC/S	68
6.3. Zentralstelle der Länder Gesundheitsschutz ~ ZLG	71
7. Autres types de validation	75
7.1. Validation des méthodes analytiques	75
7.2. Validation du nettoyage	76
7.3. Validation du conditionnement	76
7.4. Validation du transport	77
7.5. Contrôle des changements	77
7.6. Revalidation	78

~ PARTIE II ~

**Exemple d'application : revalidation d'une spécialité commercialisée sous forme de comprimé
suite à un changement d'excipient**

1. Contexte de la revalidation	80
1.1. Fabrication de la spécialité X	81
1.2. Formule de fabrication de la spécialité X	81
1.3. Procédé de fabrication de la spécialité X	82
2. Étapes préliminaires à la production du lot de validation	89
2.1. Rédaction des documents	89
2.2. Réalisation d'analyses préliminaires	92
3. Rapport de validation	97
3.1. Résultats des IPC	98
3.2. Résultats du plan de validation	101
3.3. Résultats à libération des lots	107
3.4. Conclusion du rapport	108
~ Conclusion ~	111
Références bibliographiques	113

Index des tableaux

<i>Tableau 1 : Comparaison des textes entre la résolution RDC n°17 et les BPF européennes.</i>	50
<i>Tableau 2 : Comparaison des tables des matières du guide BPF du PIC/S et des BPF européennes.</i>	70
<i>Tableau 3 : Formule de fabrication de la spécialité X.</i>	82
<i>Tableau 4 : Comparatif des résultats aux tests d'écoulement et de tassement.</i>	95
<i>Tableau 5 : Formule de l'indice de Carr et formule de l'indice de Hausner [60].</i>	96
<i>Tableau 6 : Échelle d'aptitude à l'écoulement [56].</i>	96
<i>Tableau 7 : Récapitulatif des valeurs de dureté obtenues pour chaque lot de la validation.</i>	100
<i>Tableau 8 : Résultats des tests d'écoulement et de tassement.</i>	101
<i>Tableau 9 : Comparaison des résultats de la friabilité moyenne.</i>	103
<i>Tableau 10 : Comparaison des résultats de l'épaisseur moyenne.</i>	104
<i>Tableau 11 : Comparaison des résultats du temps de désagrégation maximal.</i>	104
<i>Tableau 12 : Comparaison de l'uniformité des préparations unidoses.</i>	105

Index des figures

<i>Figure 1 : Les phases de la validation du procédé [7].</i>	38
<i>Figure 2 : Les étapes de l'exercice de qualification [4].</i>	43
<i>Figure 3 : Cycle de la validation [11].</i>	60
<i>Figure 4 : Aperçu d'un processus type de gestion des risques qualité [33].</i>	66
<i>Figure 5 : Définition du risque.</i>	66
<i>Noyaux en sortie de compression.</i>	87
<i>Noyaux à l'issue de l'étape de montage.</i>	87
<i>Comprimés après coloration.</i>	87
<i>Comprimés enrobés à la fin du processus d'enrobage.</i>	87
<i>Figure 6 : Planche de photographies des comprimés de la spécialité X à différents étapes du procédé.</i>	87
<i>Figure 7 : Diagramme d'Ishikawa.</i>	90
<i>Figure 8 : Méthode des 5M.</i>	90
<i>Figure 9 : Photographies du grain obtenu après une granulation manuelle.</i>	92
<i>Figure 10 : Schéma explicatif du cycle de rotation de la presse [63].</i>	98
<i>Figure 11 : Masse moyenne des noyaux X.</i>	99
<i>Figure 12 : Histogramme présentant la distribution granulométrique des particules du mélange final.</i>	102
<i>Figure 13 : Profils de dissolution du lot de vérification n°3 (excipient à la silice).</i>	107
<i>Figure 14 : Profils de dissolution du lot de validation (excipient à l'amidon).</i>	107

~ Introduction ~

Au début de la commercialisation des médicaments, leur fabrication n'était que très peu encadrée. Le manque de reproductibilité inter-lot a entraîné de nombreux scandales pharmaceutiques ; remettant en cause la qualité et la sécurité du médicament. Les autorités de santé ont été forcées de réagir. C'est alors qu'un guide encadrant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments voit le jour au niveau Outre-Atlantique dans un premier temps. Il faudra attendre encore quelques décennies avant que l'Europe n'édite sa propre réglementation, dans un second temps. Malgré cela, les accidents en lien avec le médicament sont encore nombreux. Ce n'est qu'à l'approche des années 80 que l'expression « validation du procédé » fait réellement son apparition dans la législation pharmaceutique. A l'heure actuelle, la validation du procédé de fabrication est, pour l'industriel de la santé, une obligation légale retrouvée dans les principaux référentiels (européen, américain, brésilien...). Pour l'aider au maximum dans cette démarche, l'industriel peut se référer aux guides et recommandations non opposables. Ces derniers ont pour objectif de donner des orientations dans la mise en place des exercices de validation et sur les attendus lors des inspections régulières par les autorités de santé.

Cette démarche est essentielle pour garantir la sécurité des patients puisqu'elle permet d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque unité produite. En effet, la qualité ne peut être assurée que par les seuls contrôles réalisés en cours de fabrication et les contrôles libératoires. La validation est basée sur une analyse des risques réalisée au préalable. Il faut bien comprendre que l'ensemble du procédé de fabrication est validé et non uniquement les paramètres critiques ; cela dans le but de contrôler toutes les étapes du processus. Ainsi, l'industriel aura la certitude que le produit fini répond à tous les attributs de qualité et à toutes les spécifications.

Par ailleurs, la validation ne concerne pas que le procédé de fabrication du médicament mais aussi les installations, les équipements et les utilités. En effet, il serait inutile de valider un procédé de fabrication sur un équipement non qualifié.

Ce concept de « validation du procédé » est intégré tout au long de la vie du médicament. Il ne s'agit pas d'un exercice unique réalisé lors du développement mais d'une démarche évolutive dans le cycle de vie d'un procédé et d'un produit. Pour faire face aux aléas des fournisseurs par exemple, la formule d'un médicament peut être amenée à évoluer donnant lieu à une revalidation du procédé de fabrication ; comme ce sera exposé plus longuement dans ce travail.

Au travers de ce travail, nous aborderons, dans un premier temps, les généralités sur la validation du procédé de fabrication du médicament. Ce chapitre nous permettra de retracer l'apparition de ces termes dans la législation ; de définir les mots clefs employés tout au long de cette thèse et d'en comprendre l'intérêt. Suite à cela, nous pourrons ainsi analyser la réglementation en balayant les référentiels opposables et les recommandations à disposition de l'industriel. Puis, dans un deuxième temps, nous détaillerons un exemple d'application. Il s'agit d'une revalidation d'un procédé de fabrication suite à un changement d'excipient. Enfin, nous pourrons conclure ce travail en s'intéressant aux nouvelles approches de validation.

~ PARTIE I ~

*Généralités sur la validation du
procédé de fabrication
d'un médicament*

1. Historique : validation du procédé de fabrication au fil du temps

Avant les années 1960, la validation ne faisait pas partie des exigences réglementaires. La vérification de la robustesse d'un procédé nécessitait de « *prélever des échantillons du produit final, de les analyser et de montrer les écarts par rapport aux spécifications* » [1].

C'est à cette même période que le Thalidomide était utilisé comme sédatif et anti-nauséeux chez les femmes enceintes. En 1961, il a été reconnu que ce médicament était à l'origine de nombreux effets tératogènes chez les bébés dont les mères avaient pris du Thalidomide durant leur grossesse (malformations congénitales : phocomélie, absence d'oreilles, paralysie faciale, atteinte oculaire) et le scandale a éclaté. Le Thalidomide a alors été retiré du marché et les autorités sanitaires ont été forcées de réagir.

Suite à cette catastrophe, le 10 octobre 1962, le président des Etats-Unis John F. Kennedy signe l'amendement Kefauver Harris (ou « *Drug Efficacy Amendment* ») [1].

Ce document a pour but d'obliger les fabricants de médicaments à fournir la preuve de l'efficacité et de l'innocuité de leurs médicaments avant l'approbation. Cela a révolutionné la façon dont les nouveaux médicaments sont approuvés et réglementés. Par ailleurs, cet amendement encadre plus sévèrement la publicité qui doit dorénavant divulguer des informations précises sur les effets secondaires.

En parallèle de cela, l'Agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments – la *Food and Drug Administration* (FDA) – a mis en place les *Good Manufacturing Practices* (GMPs) en 1963 [2]. C'est le premier guide, destiné aux industriels de la santé, qui reprend ce qu'il faut faire en matière de fabrication du médicament. Il était nécessaire d'encadrer certaines pratiques pour limiter les risques liés au produit (issu d'un procédé de fabrication non validé) et ainsi garantir la sécurité des patients dans une approche préventive.

Pour les industriels, l'écriture de ce guide est un réel tournant dans le développement et la production des médicaments avec la mise en œuvre des exigences de validation du procédé. Grâce à cela, la FDA a maintenant le droit de refuser l'approbation d'un nouveau médicament si les méthodes, les installations et les contrôles utilisés pour la fabrication et le conditionnement d'un médicament sont inadéquats pour garantir son identité, son dosage, sa qualité et sa pureté [3].

En 1972, cinq personnes décèdent suite à un défaut de stérilité d'une solution injectable de dextrose [4]. Cet accident, parmi d'autres, souligne la nécessité de valider les processus de fabrication du médicament et l'expression « processus de fabrication validé » est définie dans le *Drug Process Inspections Compliance Program*, par les autorités américaines en 1978.

Jusqu'à la fin des années 70, l'évolution de la validation des procédés de fabrication se fait essentiellement sur le territoire américain. En effet, la FDA est réputée pour être à l'avant-garde des activités de réglementation du secteur pharmaceutique [5].

Le besoin d'encadrer et de réglementer la production des médicaments devient un sujet d'actualité et de nombreux pays sortent petit à petit leur propre guide [2] :

- 1968 : introduction de nouvelles directives au Royaume – Uni pour encadrer la distribution et la vente de médicaments ;
- 1971 : sortie du *Orange Book*, rédigé par la *Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)* ;
- 1978 (Septembre) : deuxième édition du guide des GMPs américaines ;
- 1978 (Octobre) : première édition d'un guide français appelé, à l'époque, les Pratiques de Bonne Fabrication (PBF) françaises ;
- 1985 : deuxième édition du guide français alors nommé les Bonnes Pratiques de Préparations Pharmaceutiques (BPPP) ;
- 1989 : deuxième édition du guide PIC avec inclusion des pratiques de validation en stérilisation, traitement aseptique et procédés non stériles.

En 1991, l'Agence Européenne de l'Évaluation des Médicaments (*European Medicines Evaluation Agency - EMEA*) publie les GMPs européennes ce qui permet ainsi de remplacer les différentes directives nationales des pays de l'Union Européenne (UE) et de l'Espace Économique Européen (EEE) [1].

Ces nouvelles directives encadrent notamment la validation des procédés de fabrication des produits stériles et aseptiques ce qui a permis une mise en application assez rapide. Cependant, pour les procédés non stériles, l'introduction de la validation dans les textes réglementaires se fait de façon plus lente et quelques années s'écoulent avant que la validation systématique de tous les processus de fabrication pharmaceutique ne soit considérée comme nécessaire.

En 1992, c'est la publication officielle des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) françaises opposables. Il faudra attendre la nouvelle version de 2001 pour voir entrer en vigueur l'annexe 15 intitulée « Qualification et Validation » [2].

Cette annexe est toujours d'actualité dans la dernière version en vigueur des BPF françaises datant de mai 2019 [6].

Pour répondre à des exigences réglementaires grandissantes et dans une demande de qualité et de sécurité patient de plus en plus élevée, les fabricants mettent en place les ressources nécessaires à la validation des procédés de fabrication des médicaments. Malgré les efforts continus de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et des industriels de la santé, les inspecteurs continuent de trouver des procédés qui ne sont pas suffisamment validés.

Pour mieux comprendre le sujet de ce travail, il est important de définir clairement ce qu'est la validation ainsi que les termes associés à l'exercice de validation du procédé de fabrication.

2. Définitions : termes associés au processus de validation du procédé de fabrication

Les définitions sont trouvées dans de nombreux référentiels dont certains sont opposables. La validation du procédé de fabrication d'un médicament est considérée comme étant « la collecte et l'évaluation des données de la conception du processus jusqu'à la production commerciale, qui établit la preuve scientifique qu'un processus est capable de fournir en continu le produit pharmaceutique fini répondant à ses spécifications et attributs de qualité prédéterminés » [7].

Le concept de validation peut parfois être élargi pour intégrer la « qualification » qui est définie comme une « action consistant à prouver, conformément aux principes des BPF, que toute procédure, tout procédé, équipement, matériel, activité ou système conduit effectivement aux résultats escomptés » [8].

La qualification des procédés comprend l'installation, les utilités, l'équipement et le personnel formé sur :

- Le procédé de fabrication commerciale ;
- Les procédures de contrôles ;
- Les composants pour produire les lots commerciaux.

L'objectif de la qualification est de confirmer la conception du procédé et de démontrer que le procédé de fabrication commerciale fonctionne comme prévu dans le but final

d'obtenir des médicaments de la qualité requise dans un souci d'assurer la sécurité du patient.

Ces exercices de validation peuvent être réalisés de différentes manières. L'annexe 15 – QUALIFICATION ET VALIDATION – des BPF européennes définit trois grandes approches en termes de validation [9] :

- La **validation traditionnelle** qui consiste à confirmer la reproductibilité du procédé avant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
- La **vérification en continu** du procédé dans laquelle la performance des procédés de fabrication est continuellement surveillée et évaluée ;
- La **validation hybride** qui mélange la validation traditionnelle et la vérification en continu du procédé.

Enfin, l'annexe 3 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une quatrième approche en termes de validation qui est la **validation simultanée** : « validation effectuée au cours de la production de routine de produits destinés à la vente » [7]. Dans certaines circonstances exceptionnelles et lorsque le rapport bénéfice – risque est favorable pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que l'exercice de validation ne soit terminé : une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée [10].

Quelle que soit l'approche employée pour valider le procédé de fabrication, il est indispensable de définir, entre autres, les **Attributs Qualité Critiques** (*Critical Quality Attributes* - CQA) et les **Paramètres Critiques du Procédé** (*Critical Process Parameters* - CPP).

Un CQA est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique des matériaux ou des produits qui devrait se situer dans une limite, une gamme ou une distribution appropriée pour garantir la qualité du produit souhaité. En d'autres termes, il s'agit d'une ou plusieurs propriétés qui, lorsqu'elles ne sont pas dans les spécifications définies, affectent – pour les formes orales solides – la pureté du médicament, la libération d'une substance active (SA) et/ou la stabilité du produit. Un CPP est un paramètre de processus dont la variabilité a un impact sur un CQA et qui doit donc être surveillé et/ou contrôlé pour garantir que le processus produit la qualité souhaitée.

Il est donc très important de maîtriser la variabilité de ces CPP afin d'éviter une variation des CQA qui pourrait impacter la qualité et la sécurité du médicament.

La validation du procédé de fabrication doit être maîtrisée tout au long du cycle de vie d'un produit. L'expression « **cycle de vie** » signifie, selon le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humaine - ligne directrice Qualité 8 (*International Conference Harmonisation guideline Quality – ICH Q8*), toutes les phases de la vie d'un produit, depuis le développement initial jusqu'à l'arrêt du produit, en passant par sa commercialisation.

3. Intérêts : validation du procédé de fabrication d'un médicament

En premier lieu, la validation des procédés de fabrication permet d'obtenir des *médicaments de qualité* car le but final du médicament est de soigner le patient et non d'induire des maux supplémentaires. La validation permet de fournir la preuve scientifique que le procédé satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus donne systématiquement un médicament de la qualité exigée.

Cette démarche s'inscrit dans un système d'assurance de qualité aux exigences grandissantes. Du fait de la complexité des formulations des produits et de la forte automatisation des procédés, le contrôle qualité du produit fini (PF) seul ne suffit plus à garantir la qualité du médicament. L'objectif est de maîtriser l'environnement (procédé, équipements, installations) de fabrication afin d'être confiant quant à la qualité du PF, toujours dans le but d'assurer la sécurité du patient. Cette maîtrise de l'environnement passe entre autres par les étapes de validation qui donnent des informations sur la reproductibilité du procédé en routine.

En deuxième lieu, en complément de son intérêt technique, la validation possède un réel enjeu économique. Les contrôles apportant la preuve de la conformité du produit peuvent être destructifs. Naturellement, le nombre d'échantillons testés sera limité afin que le système soit économiquement viable. Malgré l'élaboration d'un plan d'échantillonnage, aucun ne peut garantir une protection complète contre l'acceptation d'un produit non conforme [5]. Le contrôle à 100% de toutes les unités produites n'est

donc pas possible ce qui renforce la nécessité de valider le procédé de fabrication. Cela permettra, entre autres, de réduire le coût de la non-qualité.

En troisième et dernier lieu, en plus d'être un outil, la validation des procédés est une *exigence réglementaire* apparue dans les années 1970 sur le territoire américain puis reprise dans les années 2000 au niveau européen. Les conditions sont décrites dans différents référentiels opposables. Elles visent à ce qu'un fabricant :

- Maîtrise tous les procédés ;
- En connaisse les risques ;
- S'efforce de les maintenir en état de validation tout au long de son utilisation.

Aussi appelée mise en exploitation industrielle, l'utilisation est, généralement, l'étape la plus longue dans le cycle de vie de la validation du procédé de fabrication et du produit. Cela nécessite la mise en place d'un processus robuste permettant de produire dans un état validé tout au long de l'utilisation du procédé de fabrication [11]. Pour répondre à la réglementation, l'industriel de la santé peut se baser sur différents référentiels opposables et sur les recommandations éditées par de nombreux pays.

4. Référentiels concernant la validation du procédé de fabrication du médicament

Cette partie permet d'aborder les textes nationaux et internationaux qui encadrent les exercices de validation des procédés de fabrication du médicament.

4.1. Organisation Mondiale de la Santé ~ OMS

Créée en 1945 lors de l'élaboration des Nations Unies, l'OMS est officiellement entrée en vigueur en avril 1948 [12]. Son but premier est d'obtenir un niveau de santé optimal pour la population mondiale. Pour cela, l'OMS se lance, entre autres, dans des programmes d'éradication de maladies infectieuses ou de lutte antitabac [35]. Plus récemment, l'organisation s'implique dans les pandémies virales qui touchent le monde.

En parallèle des plans de santé publique, l'OMS rédige des guides traitant des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Les recommandations sont à destination

des industriels de la santé du monde entier permettant ainsi une uniformisation des pratiques. Parmi ces guides, différentes annexes font référence à la validation du procédé de fabrication des produits pharmaceutiques.

4.1.1. Annexe 2 ~ Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques de l’OMS : principes essentiels

La production de médicaments n’est possible que par des fabricants agréés et déclarés dans l’AMM des produits. Ces derniers font l’objet d’inspections régulières par les autorités de santé afin de s’assurer, entre autres, du respect des BPF. Ce guide, édité en 2014 par l’OMS, est utilisé comme une norme pour justifier le statut BPF du fabricant, une base pour l’inspection des installations de fabrication et comme matériel de formation pour les inspecteurs ou du personnel de qualité dans l’industrie pharmaceutique [8]. Comme nous le verrons dans la suite de ce paragraphe, les BPF européennes exigent des industries de santé qu’elles définissent une stratégie de validation dont la réalisation scrupuleuse permet de prouver que les aspects critiques des activités sont maîtrisés.

Ce document reprend les éléments clefs sur le thème essentiel de la validation des procédés de fabrication du médicament tels que définis dans les BPF européennes. L’OMS précise le fait que les exercices de validation ne sont pas des événements uniques et ponctuels menés conformément à des protocoles prédéfinis ; mais bien un programme continu basé sur le recueil et l’examen annuel des données de fabrication. Cela permet de maintenir le processus dans un état validé s’assurant ainsi qu’il « *produira systématiquement un produit répondant à ses spécifications et CQA prédéterminés* » [8].

Une partie de l’annexe 2 est consacrée au contrôle de la qualité des produits dans laquelle l’éventualité d’une revalidation est mentionnée [8]. Elle est envisageable lorsque l’évaluation des résultats du laboratoire de contrôle montre une dérive des tendances nécessitant d’avoir recours à une action corrective / action préventive (*Corrective Action Preventive Action – CAPA*).

Grâce à ce guide, l’OMS reprend les principes essentiels de la validation des procédés de fabrication. En complément, l’organisation publie un ensemble de lignes directrices sur la validation en règle générale. Chaque annexe est dédiée à un domaine de validation spécifique (systèmes de ventilation, systèmes d’eau à usage pharmaceutique, nettoyage ...). C’est ainsi qu’en 2015, dans la Série des rapports

techniques de l’OMS, figure l’appendix 7 concernant la validation des procédés non stériles.

4.1.2. Annexe 3 : Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication : validation ~ Appendix 7 : Validation des procédés non stériles

Centrée sur les formes pharmaceutiques finies non stériles, cette annexe de l’OMS met l’accent sur la compréhension et la maîtrise du procédé de fabrication pour assurer la qualité du PF. Elle a pour but de soutenir les concepts innovants proposés par les ICH tels que les exigences de la Qualité par la Conception (*Quality By Design – QbD*) ou les principes du Management du Risque Qualité (*Quality Risk Management – QRM*) qui seront abordés ultérieurement.

La validation du procédé de fabrication du médicament est une étape inéluctable dans le cycle de vie d’un produit. Elle a pour but de [7] :

- S’assurer que la conception du processus est évaluée pour montrer que le procédé de fabrication est reproductible, fiable et robuste ;
- S’assurer que le procédé de fabrication du médicament à l’échelle industrielle est défini, surveillé et contrôlé ;
- S’assurer que la qualité est obtenue en permanence pour montrer que le procédé est à l’état validé.

Après avoir rappelé les principes de la validation du procédé de fabrication, l’OMS détaille chaque phase composant l’exercice de validation ; comme le représente la figure 1 ci-dessous.

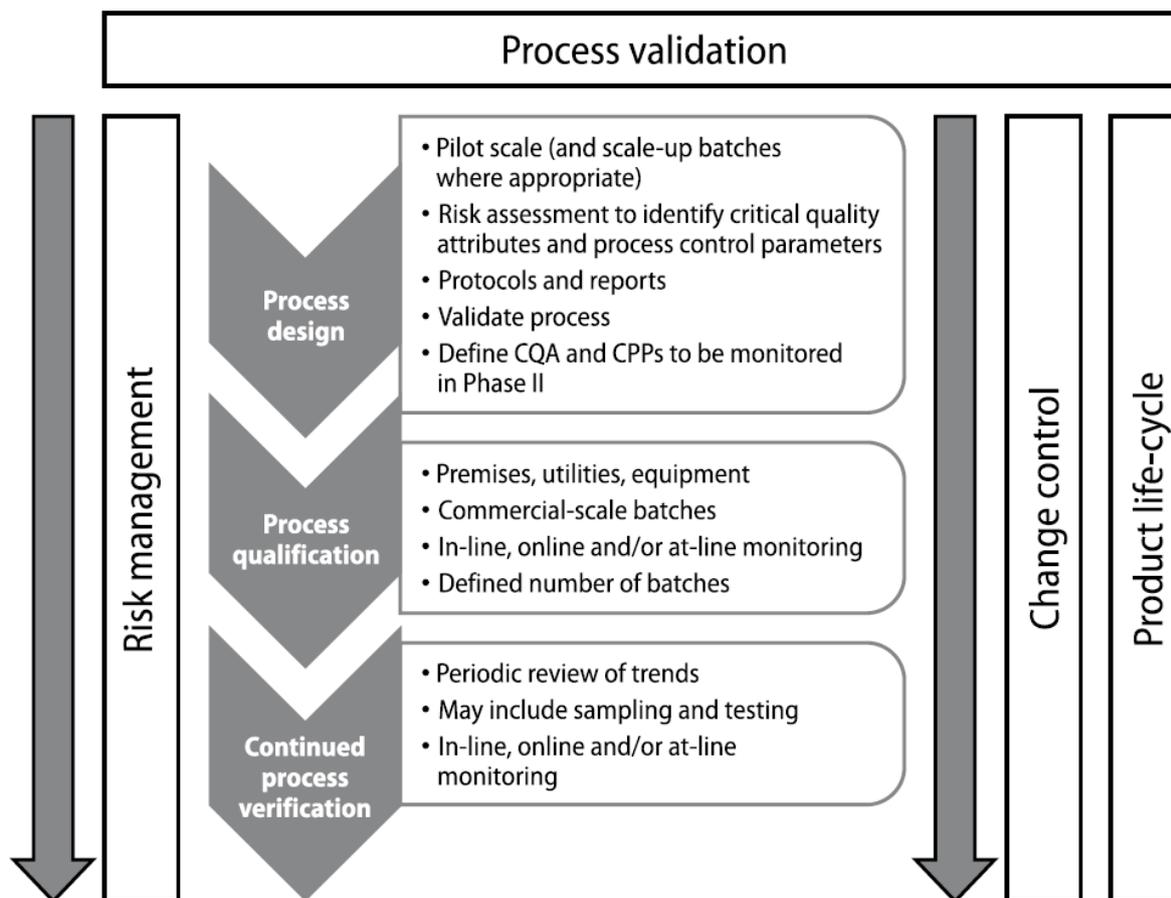


Figure 1 : Les phases de la validation du procédé [7].

La conception du procédé de fabrication (« *Process design* ») inclut les activités de développement [13]. L'industriel peut obtenir de précieuses informations nécessaires à la conception d'un procédé de fabrication optimal. La réalisation de lots à l'échelle laboratoire et l'analyse des risques permettent de collecter des informations sur les variabilités du procédé de fabrication et des matières premières qui pourraient affecter la qualité du PF. Les CQA et les CPP définis lors de cette étape de conception seront surveillés lors de la *qualification du procédé de fabrication* (« *Process qualification* »). Cette deuxième étape concerne la validation du procédé de fabrication du médicament ; elle est précédée de la qualification entre autres du personnel, des utilités ou de l'équipement.

Une fois le procédé validé initialement, il fait l'objet d'examens périodiques des tendances dans l'étape de *vérification continue du processus* (« *Continued process verification* »). Cela permet de surveiller la qualité des lots industriels en prouvant que

le procédé de fabrication est maintenu dans un état validé tout au long du cycle de vie du produit [7]. Les tests supplémentaires effectués dans le cadre de cette revalidation périodique permettent de renforcer les connaissances acquises et la compréhension du procédé pour ainsi participer au programme d'amélioration continue.

Quelle que soit l'étape, la gestion des risques qualité est primordiale dans la mise en place des exercices de validation. Afin de renforcer cette notion, l'appendix 7 a été révisée en avril 2014.

L'OMS encourage alors la réalisation de lots de taille pilote. En passant de l'échelle laboratoire à l'échelle pilote, le but est de montrer que l'augmentation de la taille n'a pas d'effet négatif sur les CQA du PF. Ainsi l'industriel est en mesure d'affirmer que le processus, fonctionnant selon des réglages de CPP définis, permet d'obtenir un médicament avec une qualité requise [14].

L'OMS a été la première instance à encadrer la qualité du médicament. Les idées principales sont reprises, entre autres, dans les BPF.

4.2. Bonnes Pratiques de Fabrication ~ BPF

Le guide des BPF français a été élaboré en suivant le modèle européen des BPF tel qu'édité par la Commission Européenne afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes. C'est pour cette raison que les chapitres et annexes traitant de la validation sont strictement identiques entre ces deux référentiels.

4.2.1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ~ ANSM

Les BPF ont été instaurées pour la première fois, en France, en 1978. La dernière version, actuellement en vigueur, a été publiée par l'ANSM le 6 mai 2019. Il s'agit d'un texte français opposable auquel doivent se référencer les industriels de la santé dans le but final d'obtenir un médicament de qualité.

Elles sont composées de quatre grandes parties dont la première aborde les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Cette partie est composée de neuf chapitres généraux abordant les points devant être mis en place au sein des entreprises pharmaceutiques.

4.2.2. Agence Européenne du Médicament ~ EMA

Depuis sa création en 1995, l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency – EMA*) a comme rôle l'évaluation et le contrôle des médicaments au sein de l'UE et de l'EEE [15]. Les normes sont de plus en plus élevées en termes de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Le système de l'AMM garantit que tous les médicaments sont évalués par une autorité compétente afin d'assurer la conformité aux exigences de sécurité, de qualité et d'efficacité définies dans le volume 4 de l'EudraLex au niveau européen [16]. A l'image de la partie I des BPF publiées par l'ANSM, les principes de la validation du procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 – PRODUCTION – et dans l'annexe 15 – QUALIFICATION ET VALIDATION.

4.2.3. Partie I ~ Chapitre 5 : Production

En France, le premier réflexe de l'industriel de la santé est de se référer au guide des BPF. Dans le chapitre 5 qui concerne la production, une sous-partie est consacrée à la validation avec les quatre points généraux suivants :

5.23. Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés [17, 18].

5.24. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise [17, 18].

5.25. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus [17, 18].

5.26. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés [17, 18].

La validation du procédé de fabrication d'un médicament permet de s'assurer que l'équipement ainsi que les matières choisies, utilisés comme défini dans le dossier de

lot en suivant un procédé de fabrication défini, permettront systématiquement la production d'un produit de qualité.

Ainsi, grâce à cette exigence réglementaire, l'industriel est en mesure d'affirmer que chaque unité de ce médicament est identique à la suivante et conforme à la qualité attendue. Cela suppose que ces unités aient été produites selon un procédé préalablement validé et avec des matières premières (MP) de qualité chimique maîtrisée.

Cette étape de validation, menée en conformité avec les BPF et tracée auparavant dans un protocole, peut intervenir lors du développement d'une nouvelle formule d'un produit pharmaceutique ou lorsqu'une modification (excipient, paramètre processus) peut éventuellement affecter la qualité du PF obtenu ; ce qui pourrait avoir un impact direct sur le patient. Cela inclut aussi bien la qualification des équipements, que celle des installations ou encore la validation du procédé de fabrication.

Au sein même du guide des BPF, nous pouvons trouver l'annexe 15 qui traite plus spécifiquement du sujet de la validation des procédés et de la qualification des équipements et installations.

4.2.4. Annexe 15 ~ Qualification et Validation

L'annexe 15 guide l'industriel dans la réalisation des exercices de validation. Elle rappelle notamment l'importance de rédiger, en amont, un protocole de validation. Celui-ci permet de définir les CQA, les CPP et leurs critères d'acceptation [6]. Il a un rôle essentiel dans l'organisation de la validation afin de planifier, par exemple, les prélèvements et les analyses Contrôle Qualité (CQ).

A l'issue de la validation, tous les résultats sont compilés dans un rapport de validation ; y compris les résultats hors spécifications et les déviations au protocole.

La gestion des documents tout au long du cycle de vie du procédé est primordiale pour acquérir un maximum de connaissances et d'expérience.

La validation des procédés s'applique à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Il est impératif de mettre en place un procédé robuste lors du développement pharmaceutique. Les connaissances acquises lors de ces étapes sont essentielles à la validation du procédé de fabrication.

La validation doit être réalisée sur un équipement préalablement validé et englobe :

- La validation initiale des nouveaux procédés ;
- La validation ultérieure des procédés modifiés ;
- Les transferts entre sites ;
- La vérification de procédé en continu.

La validation du procédé de fabrication est réalisée, sur des lots de taille pilote ou industrielle en fonction de l'analyse des risques, avant l'obtention de l'AMM et donc avant la commercialisation ; sur tous les dosages commercialisés et chez tous les sites fabricant concernés [6].

Le bout de la chaîne n'est autre que le patient à soigner. Il est donc indispensable de prouver aux autorités que le procédé est suffisamment solide pour faire face aux variations externes (l'environnement, les matières). Ainsi, cela permet de produire un médicament aux mêmes propriétés d'efficacité et avec la même sécurité pour chaque patient. La validation du procédé permet donc d'établir si l'ensemble des CQA et des CPP, jugés comme importants pour garantir l'état de validation du procédé et la qualité acceptable du produit, peuvent systématiquement être atteints par le processus de fabrication du médicament.

Outre cette validation initiale nécessaire à l'attribution de l'AMM par les autorités compétentes, une validation périodique doit être réalisée afin de maintenir dans un état validé le procédé de fabrication du produit durant la production commerciale de routine. En effet, le processus de fabrication doit être suivi tout au long de son cycle de vie avec une fréquence adaptée en fonction des nouvelles connaissances du procédé et de ses performances. Le but est de surveiller la qualité du produit à travers l'évaluation des tendances. Cela permet d'identifier une éventuelle dérive et de réagir en mettant en place des actions avant que cela n'impacte la qualité du médicament produit.

La validation du procédé de fabrication d'un médicament peut être réalisée de trois façons différentes [6] :

- La **validation traditionnelle** consiste en la production, dans la plupart des cas, de trois lots consécutifs de taille pilote ou industrielle en conditions de production de routine ;

- La **vérification en continu** du procédé qui peut être une alternative à la validation classique lorsque, pendant le développement, la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit ; elle nécessite néanmoins la définition des CQA et des CPP à réévaluer régulièrement avec la stratégie de contrôle ;
- L'**approche hybride** est une combinaison des deux premières approches : une validation traditionnelle est réalisée avant commercialisation puis le procédé est suivi par une vérification en continu. Elle peut être mise en place lorsque les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes. Elle est souvent privilégiée pour les activités de revalidation.

Quel que soit l'approche utilisée, l'exercice de qualification au sens large du terme comprend différentes étapes. Celles-ci peuvent être représentées par la lettre V comme le montre la figure ci-dessous (figure 2).

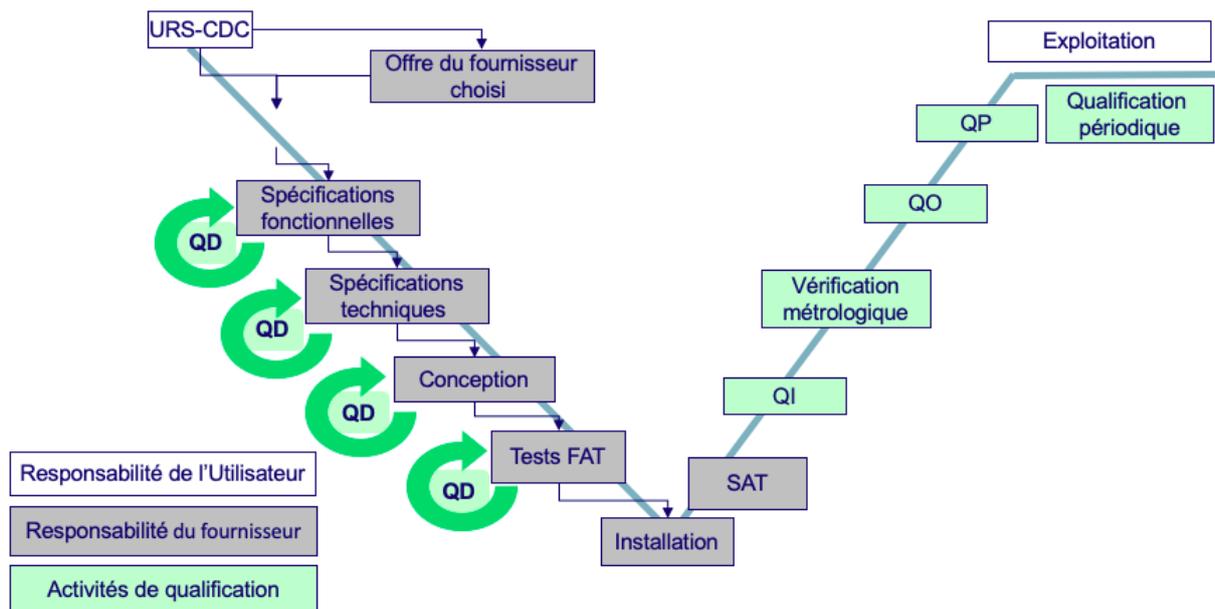


Figure 2 : Les étapes de l'exercice de qualification [4].

La première étape consiste en la rédaction d'un cahier des charges – appelés URS (*User Requirement Specifications*) – qui est la spécification des besoins de l'utilisateur. Ce document constitue le point de référence tout au long du cycle de vie de la validation. Il permet à l'utilisateur de définir clairement et précisément ce qu'il attend en termes d'équipement ou d'installation. L'URS intègre également les risques liés à l'application des BPF ; ceux-ci doivent être réduits à un niveau acceptable [9].

En se basant sur ce premier document, l'industriel va pouvoir consulter différents fournisseurs et faire le meilleur compromis entre les besoins de l'utilisateur et les propositions du fournisseur sélectionné. Cette étape est appelée la *qualification du développement* (QD) [9]. La QD permet de vérifier la conformité de la conception des équipements ou des installations avec les BPF et le respect des besoins utilisateurs spécifiés dans l'URS.

Durant cette longue phase de QD, différentes étapes sont réalisées par le fournisseur lui-même [4] :

- Les **spécifications fonctionnelles** : le fournisseur décrit le fonctionnement de l'équipement permettant à l'industriel d'en déduire les tests de qualification ;
- Les **spécifications techniques** : elles permettent notamment la maintenance de l'équipement ;
- La **conception** : elle doit être réalisée en suivant les documents rédigés précédemment.

La dernière étape qui a lieu directement chez le fournisseur est la réalisation des tests d'acceptation en usine (*Factory Acceptant Test – FAT*). Les FAT consistent en l'évaluation de l'équipement directement chez le vendeur, avant la livraison. Cela permet d'en vérifier la conformité avec l'URS [9]. Ils peuvent être complétés par les tests d'acceptation sur site (*Site Acceptant Test – SAT*) qui sont réalisés directement dans l'usine de fabrication, à la réception de l'équipement. Les FAT et les SAT sont indispensables lors de l'achat d'un nouvel équipement complexe ou intégrant une technologie moderne ; comme c'est le cas avec les nouvelles presses à comprimer instrumentées.

S'enchaîne alors la *qualification de l'installation* (QI). Il s'agit de vérifier que l'installation est conforme à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant [4] en termes de composants, d'instrumentation ou encore de tuyauterie. Cette étape peut être couplée à la *qualification opérationnelle* (QO) durant laquelle l'industriel s'assure que le système fonctionne comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

Enfin, la dernière étape est la *qualification des performances* (QP) ; éventuellement réalisée parallèlement à la validation du procédé de fabrication [9]. La QP regroupe un ensemble de tests qui permettent de prouver que l'équipement est en mesure de

fonctionner de manière efficace et reproductible. Elle rejoint la validation du procédé puisqu'il est impératif de tenir compte du produit qui sera placé dans l'équipement. Les étapes de qualification (QI, QO et QP) concernent l'équipement ou l'installation alors que la validation du processus est établie sur le procédé de fabrication en fonction du produit et du dosage. Une fois que tous les tests ont été réalisés dans cet ordre et que les résultats sont conformes, l'équipement peut être mis en exploitation et fabriquer un PF de qualité.

Bien que l'UE possède des textes de référence en matière d'encadrement des médicaments, l'industriel est obligé de se conformer aux GMPs s'il veut pouvoir exporter sa production sur le territoire américain. Il s'agit d'un ensemble de textes rédigés et édités par l'Agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments – appelée *Food and Drug Administration* (FDA) – dont certains points sont identiques aux BPF européennes.

4.3. Food and Drug Administration ~ FDA

Au niveau des Etats-Unis, les GMPs sont encadrées par le Code des Règlements Fédéraux (*Code of Federal Regulations* – CFR) Titre 21 consacré aux aliments et aux médicaments. Concernant les produits pharmaceutiques, deux parties sont essentielles :

- La **partie 210** qui s'intéresse aux définitions, au procédé de fabrication, au conditionnement et au stockage ;
- La **partie 211** qui est dédiée aux produits finis pour l'administration à l'Homme ou aux animaux.

4.3.1. 21 CFR Part 211 ~ Bonnes pratiques de fabrication actuelles pour les produits pharmaceutiques finis

Les chapitres présents dans le *21 CFR Part 211* sont identiques à ceux présents dans les BPF européennes avec les exigences en termes de :

- Personnel ;
- Bâtiments et installations ;
- Équipements ;
- Contrôles ;

- Registres et rapports ;
- Produits médicamenteux retournés ou récupérés.

Bien que l'expression « *validation du procédé de fabrication du médicament* » ne soit jamais clairement citée, la FDA a l'autorité et la responsabilité d'inspecter et d'évaluer la validation des processus effectuée par les fabricants. Les règlements GMPs pour la validation de la fabrication du médicament exigent que les produits soient fabriqués avec l'assurance qu'ils répondent à tous les attributs qu'ils sont censés posséder. Dans le sous-chapitre CONTROLES DE LA PRODUCTION ET DES PROCÉDES, le paragraphe **211.100 (a)** exige que « *des procédures écrites de contrôle de la production et des procédés conçues pour garantir que les produits médicamenteux ont l'identité, la puissance, la qualité et la pureté [...]. Ces procédures écrites, y compris tout changement, doivent être rédigées, révisées et approuvées par les unités organisationnelles appropriées, examinées et approuvées par l'unité de contrôle de la qualité* » [19]. Des procédures de contrôle doivent être établies pour surveiller la production et ainsi valider la performance du procédé de fabrication. Celui-ci peut être responsable de la variabilité du PF. Même des procédés de fabrication bien conçus doivent comporter des procédures de contrôle en cours de fabrication pour garantir, *in fine*, la qualité du médicament.

Ce paragraphe inclut les changements divers et variés qui pourraient impacter la qualité du PF d'où la nécessité de décrire le changement prévu avec un plan de mise en œuvre qui sera approuvé par le département qualité de l'entreprise.

Le paragraphe **211.110** traite de l'échantillonnage et de l'essai des matières en cours de fabrication et des produits pharmaceutiques finis. L'alinéa (b) établit deux principes :

- « *Les spécifications valides en cours de fabrication pour ces caractéristiques doivent être conformes aux spécifications finales du produit [...]* » [19] ;
- « *[Les spécifications en cours de fabrication] doivent être dérivées des estimations acceptables antérieures de la moyenne du procédé et de la variabilité du procédé lorsque cela est possible, et déterminées par l'application de procédures statistiques appropriées le cas échéant* » [19].

Les caractéristiques mentionnées dans la première partie du paragraphe font référence aux contrôles menés en cours de fabrication (*In-Process Control – IPC*). Ils comprennent, entre autres, la variation de masse du comprimé et le temps de

désagrégation. Par conséquent, les produits en cours de fabrication doivent être contrôlés régulièrement pour garantir que le PF répondra aux exigences de qualité. Par ailleurs, ce paragraphe impose aux fabricants d'analyser les performances du procédé de fabrication du médicament et de contrôler la variabilité d'un lot à l'autre. Cela permettra d'identifier une éventuelle dérive du procédé pouvant mener à son optimisation.

Outre le respect des exigences de qualité prédéterminées, la réglementation des GMPs impose que le PF y réponde de manière constante et fiable. Un point du sous-chapitre – REGISTRES ET RAPPORTS – concerne cette demande des autorités.

Le paragraphe **211.180 (e)** précise que « *les registres écrits exigés par la présente partie doivent être conservés afin que les données qu'ils contiennent puissent être utilisées pour évaluer, au moins une fois par an, les normes de qualité de chaque produit médicamenteux afin de déterminer la nécessité de modifier les spécifications du produit médicamenteux ou les procédures de fabrication ou de contrôle. Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour ces évaluations et doivent comprendre des dispositions concernant :*

- *Un examen d'un nombre représentatif de lots, qu'ils soient approuvés ou refusés, et, le cas échéant, les enregistrements associés aux lots ;*
- *Un examen des plaintes, des rappels, des produits médicamenteux retournés ou récupérés et des enquêtes menées [...] » [19].*

Autrement dit, la collecte et l'évaluation périodiques des informations et des données sur le processus peut permettre de détecter toute variabilité indésirable du procédé de fabrication. Couplées au recueil des remontées d'informations provenant du patient et/ou du professionnel de santé, ces actions permettent d'identifier les problèmes et de déterminer les mesures à prendre afin que le procédé de fabrication reste sous contrôle. De nombreuses informations nécessaires à l'identification d'éventuelles variations intra et/ou inter-lots se trouvent dans les dossiers principaux de production et de contrôle dont la composition est encadrée par le paragraphe **211.186** de ce même sous-chapitre [19].

Un guide politique de conformité vient en complément des exigences définies dans le 21 CFR Part 211.

4.3.2. Guide politique de conformité 490.100 ~ Exigences de validation des procédés pour les produits pharmaceutiques soumis à une approbation préalable à la mise sur le marché

Ce guide politique de conformité est un document d'orientation présentant la réflexion actuelle de la FDA sur la validation du procédé de fabrication du médicament et de la SA [20]. La validation du procédé de fabrication passe par la réalisation, avant la distribution commerciale du produit dans l'idéal, d'un nombre suffisant de lots de validation (dans la plupart des cas, 3 lots). Leur objectif est de démontrer que, dans des conditions normales et des réglages définis des paramètres de fonctionnement, le processus semble donner un produit acceptable à l'échelle industrielle. Ces lots de validation permettent également d'apporter des données et des connaissances sur le procédé de production commerciale pour soutenir une distribution du produit à grande échelle dès son approbation par les autorités compétentes. Il est donc important que les lots de validation soient clôturés avant la distribution au patient ce qui nécessite la production de lots inutiles à la commercialisation. Cependant, pour des raisons économiques et pour la santé publique, les lots de médicaments orphelins ou de médicaments à durée de conservation courte (tels que les produits radiopharmaceutiques) peuvent être distribués avant même que les lots de validation aient été achevés et/ou l'approbation donnée par les autorités [20].

Le guide politique de conformité apporte des précisions sur les attentes des inspecteurs en termes de validation. Une inspection des activités de validation, réalisée par une division du Bureau des Opérations de Qualité Pharmaceutique (*Office of Pharmaceutical Quality Operations – OPQO*), peut être de deux types :

- **Inspection de pré-approbation** [20] : avant l'obtention de l'AMM pour un médicament, l'inspecteur vient vérifier et évaluer tous les protocoles, activités, données et informations de validation du procédé disponibles. L'inspecteur se réserve le droit de recommander le refus de l'approbation s'il estime que les résultats de validation sont douteux ou démontrent que le processus n'est pas sous contrôle ;
- **Inspection de post-approbation** [20] : la vérification des activités de validation peut être réalisée :
 - Soit au cours de la première année de fabrication à l'échelle commerciale d'un nouveau produit et s'il n'y a pas eu d'inspection préalable à l'AMM ;
 - Soit lors d'une inspection de routine par l'autorité compétente.

Lorsque les exercices de validation sont jugés insatisfaisants par les inspecteurs et qu'un ou plusieurs lots ont été distribués, des mesures de rappel peuvent être envisagées. Celles-ci peuvent être associées à une injonction si les données présentent des lacunes importantes ou si elles ne permettent pas de démontrer que le procédé produit un médicament conforme aux spécifications établies [20].

Le respect de ces textes édités par la FDA est indispensable lors de la commercialisation de médicaments sur le territoire américain. Pour cela, l'industriel doit bénéficier de l'agrément FDA et fait l'objet d'inspections régulières par une délégation d'agents envoyée par ladite agence.

Il en va de même pour l'exportation de médicaments produits sur le sol européen dans les pays d'Amérique du sud. En effet, de plus en plus d'entreprises se tournent vers le marché brésilien. Cela est possible par le respect des règles éditées par l'Agence brésilienne de réglementation de la santé (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA*).

4.4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ~ ANVISA

L'ANVISA est l'agence brésilienne de réglementation de la santé. Créée en 1999, cette autorité réglementaire fait partie intégrante du ministère de la santé. Elle est responsable de la réglementation et de l'approbation des médicaments pharmaceutiques et des produits soumis à la réglementation sanitaire. L'ANVISA a pour rôle de promouvoir la protection de la santé de la population en exécutant le contrôle sanitaire de la production, de la commercialisation et de l'utilisation des produits [21].

L'agence brésilienne a rédigé différents guides, lignes directrices et Résolutions du Conseil Collégial (*Resolução da Diretoria Colegiada – RDC*) applicables à tous les produits sanitaires exportés et commercialisés au Brésil.

4.4.1. Résolution RDC n°17 ~ Informations sur les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques

En vigueur depuis avril 2010, l'architecture du document RDC n°17 diffère de celle des BPF européennes : il est découpé en neuf grands « titres ». Ceux-ci comportent

différentes sections ; elles-mêmes composées de chapitres. Ces derniers se décomposent en de multiples articles. Bien que l'organisation soit propre à l'ANVISA, les neufs grands « titres » abordés dans le RDC n°17 rappellent les neufs chapitres présents dans les BPF. Le tableau présenté ci-dessous met en avant la similitude entre les grands « titres » de l'ANVISA et les chapitres des BPF (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des textes entre la résolution RDC n°17 et les BPF européennes.

Résolution RDC n°17 de l'ANVISA	BPF de l'ANSM
Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : philosophie et éléments essentiels	Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
Produits stériles	Fabrication des médicaments stériles
Produits biologiques	Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain
Validation	Qualification et Validation
Eaux à usage pharmaceutique	X
Systèmes d'information informatisés	Systèmes informatisés
Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à base de plantes	Fabrication des médicaments à base de plantes

A l'exception de la partie sur les eaux à usage pharmaceutique, tous les éléments de la résolution RDC n°17 figurent dans les BPF européennes.

Il en est de même à l'intérieur de la partie sur la gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique où plusieurs chapitres sont communs aux BPF européennes (comme le personnel, les équipements, la documentation) ; et d'autres, plus spécifiques du texte de l'ANVISA. C'est le cas, par exemples, de l'assurance de la qualité ou encore de l'hygiène personnelle qui possèdent leur propre chapitre à part entière dans la documentation brésilienne.

Dans cette première partie, le chapitre 4 s'intitule QUALIFICATION ET VALIDATION.

4.4.1.1. Titre 2 : Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique ~ Chapitre 4 : Qualification et validation

Ce chapitre est constitué de différents articles qui imposent aux fabricants la réalisation des activités de validation dans le but d'établir et de fournir « la preuve documentée qu'un processus spécifique produira systématiquement un produit qui répond à vos spécifications et à vos attributs de qualité » comme le précise l'**article 17** [21]. Cela impose la validation de toute modification du processus qui pourrait affecter, directement ou indirectement, la qualité du produit.

Il ne s'agit pas là d'un exercice unique. En effet, l'**article 19** rappelle l'importance de mettre en place « un programme de surveillance continue, qui devrait être basé sur un examen périodique » [21]. Cela peut passer par une revalidation périodique des procédés de fabrication telle que définie dans la stratégie de validation de l'entreprise ; élément clef d'un système qualité efficace.

Qu'il s'agisse d'une validation initiale ou d'une revalidation périodique, chaque activité est menée « conformément à des protocoles préétablis et approuvés » (**article 22**) à l'issue de laquelle les résultats seront consignés dans un rapport de synthèse de validation (**article 23**) [21].

Ces éléments clefs sont abordés une première fois dans la partie traitant GESTION DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE. Ils sont ensuite détaillés dans une partie spécifique intitulé VALIDATION. Pour rappel, les grandes parties composant les documents de l'ANVISA se nomme « Titre ».

4.4.1.2. Titre 5 : Validation

Dans l'introduction de cette partie, l'ANVISA rappelle que les principes de bases que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité doivent être définis pour un produit et respectés. Etant donné que certains contrôles sont destructifs, la qualité ne peut pas être testée à 100% sur un lot de médicament produit. Pour que « les produits soient fabriqués de manière cohérente et répondent à toutes les spécifications et exigences de qualité définies », l'**article 461** impose que chaque CPP soit validé alors que les autres paramètres doivent être maîtrisés [21]. De plus, « la validation des processus est fondamentale pour atteindre les objectifs, c'est par la conception et la validation qu'un fabricant peut établir avec certitude que les produits fabriqués répondront toujours à

ses spécifications » [21]. C'est pourquoi l'entreprise devra mettre à disposition toutes les ressources financières, humaines et techniques nécessaires à la réalisation des exercices de validation dans les délais impartis.

Comme dans les BPF européennes, l'ANVISA distingue deux types de validation (**articles 463 et 464**) [21] :

- **Une validation simultanée et prospective** incluant la démonstration de l'homogénéité intra et inter-lots, la simulation des conditions du processus, la réalisation des « pires cas » et le contrôle des paramètres du processus ;
- **Une validation rétrospective** c'est-à-dire la réalisation d'une validation basée sur l'analyse des données historiques, approche non privilégiée voire même non acceptée pour certains types de produits comme les médicaments stériles.

Lors d'une validation prospective, les « pires cas » - appelés *worst cases* – doivent être envisagés. Il s'agit de réaliser le procédé de fabrication dans les conditions les plus défavorables avec les limites de traitement supérieures et inférieures, définissant les plus grandes chances d'échec du procédé de fabrication et/ou du produit par rapport aux conditions idéales. Cela permet de connaître l'impact que pourrait avoir, sur le PF, une production réalisée dans les limites de traitement. Comme au niveau européen, les *worst cases* doivent donc être envisagés lors de la validation du procédé de fabrication d'un médicament.

Un procédé de fabrication est validé lorsqu'un certain nombre de lots consécutifs, produits dans des conditions de routine, donnent les résultats attendus. L'**article 471** donne comme exemple « *au moins trois lots consécutifs à l'échelle industrielle* » pour démontrer la cohérence du processus tout en envisageant les *worst cases* [21]. Lors de la réalisation des exercices de validation, des contrôles supplémentaires ont lieu par rapport à ceux réalisés en routine. Les deux types de contrôles sont à distinguer : les IPC sont effectués lors de la production de tous les lots, à intervalles de temps réguliers dans le but de surveiller le processus en permanence et de s'assurer de la qualité du PF ; alors que les contrôles définis dans le plan de validation ont pour objectif de montrer la robustesse du processus de fabrication.

Les exercices de validation rythment tout le cycle de vie du produit et de son procédé de fabrication. L'ANVISA profite donc de cette partie sur la validation pour redéfinir les différents types de revalidation qui existent :

- **La revalidation** a pour but de s'assurer que le procédé reste capable de réaliser les résultats attendus. Elle est réalisée selon un calendrier défini avec une fréquence et une étendue déterminées sur la base d'une évaluation des risques et d'un examen des données historiques [21] ;
- **La revalidation périodique** sert à vérifier que les changements progressifs dans le procédé de fabrication, dus à l'usure du matériel par exemple, n'impactent pas la qualité du PF [21] ;
- **La revalidation après modifications** est planifiée à partir du moment où le changement pourrait « *affecter le procédé, la qualité du PF et/ou les caractéristiques du produit* » [21].

La revalidation en tant que telle fait partie de la gestion des changements. Son étendue dépend de la nature et de l'importance de la modification. L'ANVISA entend par changement toute modification des MP (y compris les propriétés physiques telles que la densité ou la répartition de taille des particules), le changement de fabricant de MP, le transfert du processus vers un autre site de fabrication ou encore les changements dans le processus de fabrication.

Quel que soit le type de modification, l'agence brésilienne exige que l'entreprise mette en place un système de gestion des changements afin de « garder sous contrôle les changements qui peuvent avoir un impact [...] sur les processus et les procédures déjà validés, qui peuvent ou non avoir une influence sur la qualité des PF » (**article 522**) [22].

Ce système de gestion doit être accompagné d'une procédure qui définit les actions à mettre en place avec la nécessité et l'étendue de la validation à effectuer en fonction du changement envisagé. Cela facilite ainsi la prise de décision.

Enfin, le dernier chapitre dans la partie « validation » concerne le personnel qui doit être qualifié. Cela comprend aussi bien le personnel de production que les analystes de laboratoire par exemple.

La validation est essentielle pour prouver que le procédé est sous contrôle et que le médicament fini aura la qualité requise pour le patient. Vue l'importance de cette étape dans l'enregistrement d'un nouveau produit, les autorités exigent à l'industriel de fournir le rapport de validation du procédé lorsqu'il demande l'AMM. C'est pour cette raison que l'ANVISA a rédigé un guide visant à orienter l'industriel dans la rédaction du rapport de synthèse de validation.

4.4.2. Guide n°01, version 02 ~ Guide pour la préparation du rapport de synthèse de la validation du procédé de fabrication des médicaments

Le guide pour la préparation du rapport de synthèse de la validation n'est pas opposable. Il vise à harmoniser la présentation du rapport de validation du procédé de fabrication du médicament [23].

Après un tour d'horizon des réglementations en vigueur, l'ANVISA souligne l'importance d'établir un processus cohérent et reproductible nécessaire à l'obtention d'un médicament de qualité, minimisant ainsi les risques pour le patient.

Durant le cycle de vie du produit et du processus, il est recommandé de collecter l'ensemble des informations disponibles pour, d'une part, contribuer à l'amélioration continue du procédé de fabrication ; et d'autre part, déterminer la portée et la mesure dans laquelle le processus lui-même et la variabilité des MP peuvent affecter la qualité du PF. Pour cela, l'industriel devrait établir un programme de recueil et d'analyse de toutes les données sur le produit et son procédé (recherches, tendances du processus, CAPA mises en place, qualité des MP ...). Ces données doivent ensuite être traitées statistiquement pour confirmer, ou non, que tous les CQA du médicament sont correctement contrôlés tout au long du procédé [23].

Selon la RDC n°60 du 10 octobre 2014, le rapport de validation du procédé de fabrication d'un produit est exigé pour toute demande d'AMM d'où l'intérêt pour l'industriel d'avoir des recommandations quant à sa rédaction en fin de validation.

Le rapport de synthèse de la validation du procédé de fabrication est « *une compilation des informations obtenues lors de validation* » [23]. Il s'agit d'un document à l'importance capitale lors d'une demande d'AMM car il apporte une connaissance supplémentaire sur le produit et son procédé de fabrication. Cela permet de réduire le nombre de demandes de changement du processus après l'enregistrement du médicament. L'ANVISA donne notamment les éléments clefs que doit comprendre le rapport [23] tels que :

- Une description du procédé de fabrication avec les réglages des paramètres, les limites du processus, les matières et les équipements utilisés ;
- Un résumé des opérations de production et des paramètres critiques, des variables du procédé ainsi que leur justification ;

- Une justification des IPC proposés associés à leurs critères d'acceptation et la fréquence des tests (pendant et après la validation) ;
- Des méthodes statistiques pour l'enregistrement et l'évaluation des résultats compilés dans le rapport en tenant compte des écarts observés ;
- Une conclusion comprenant l'évaluation de la possibilité de reproduction à l'échelle industrielle.

Si l'une de ces informations n'est pas présentée dans le rapport, l'industriel se doit de justifier techniquement son absence.

Il ne s'agit pas d'une particularité brésilienne. Le rapport de validation doit être présenté quel que soit le pays dans lequel est effectué la demande.

En fonction des pays dans lesquels l'industriel souhaite commercialiser le médicament, il a l'obligation de respecter les référentiels qui peuvent être opposables. Les inspections régulières par les agences permettent de s'assurer du suivi de ces textes.

En parallèle de cela, l'industriel peut se baser sur d'autres documents tels que les lignes directrices.

5. Lignes directrices concernant la validation

Afin de faciliter l'accès au marché, les industriels peuvent déposer une demande d'AMM via une procédure centralisée. Il s'agit d'une procédure européenne d'octroi d'une seule et même AMM à un titulaire – parfois hors UE – pour un médicament qui peut alors être commercialisé dans l'ensemble des états membres de l'UE [24]. Dans le but de garantir l'adéquation entre la qualité du produit et la commercialisation au sein de l'UE, l'EMA a publié différentes directives [25].

5.1. Directive 2001 : Note d'orientation sur la validation des processus ~ EMA

Entrée en vigueur en septembre 2001, cette directive fixe un objectif commun qui est la validation des procédés de fabrication à tous les industriels appartenant aux états

membres de l'UE. Cependant, elle leur laisse le choix des moyens et de la forme pour l'atteindre [26].

Ce texte réglementaire couvre tous les éléments critiques d'un procédé de fabrication d'un médicament : depuis le développement du procédé jusqu'à la validation finale à l'échelle de la production. La validation finale apporte la preuve que le procédé est capable de produire un médicament de la qualité requise et ce de manière constante. Les données récoltées lors de la validation du procédé de fabrication du médicament sont en lien avec de nombreux paramètres.

Il existe une relation entre les études de développement pharmaceutique et les données de validation du procédé. Durant les étapes de développement, l'industriel obtient de nombreuses informations sur le comportement, les propriétés physico-chimiques de la SA et le procédé de fabrication ce qui permet de définir les CPP à un stade précoce du développement. Ces CPP sont en lien avec la validation finale du produit puisque ce sont eux qui influencent la reproductibilité inter-lot [25].

Les données de la validation du procédé sont également en lien avec la méthode de fabrication puisque la validation permet de confirmer la faisabilité du processus à l'échelle de la production industrielle en garantissant la qualité constante du produit [25]. Enfin, la validation est en lien avec les spécifications du PF. Les données générées par la validation du processus peuvent être utilisées pour sélectionner et justifier la réalisation des tests libératoires sur le PF [25].

Cette note d'orientation a pour but de lister les données issues de la validation du procédé de fabrication qui doivent être systématiquement incluses dans les demandes réglementaires [25]. Cela permet de guider le demandeur d'une AMM sur les études à réaliser lors de la validation du procédé. Ces données sont à distinguer de celles qui sont demandées lors des inspections BPF.

En effet, lors du développement d'un nouveau produit, de nombreuses données sont créées et récoltées. Elles apportent différentes informations en fonction de l'étape de laquelle elles proviennent [25] :

- **Echelle laboratoire** : les données générées à cette étape sont utiles au développement de la formulation. Elles permettent également d'identifier les caractéristiques de performance du produit pour choisir le procédé de fabrication approprié ;

- **Echelle pilote** : ces données proviennent de la réalisation de lots pilotes (au moins 10 % du lot industrielle avec au moins 100 000 unités pour les formes orales solides). Ils permettent l'optimisation du procédé de fabrication et assurent que le procédé ainsi que le produit sont réalisables à l'échelle industrielle ;
- **Echelle industrielle** : il s'agit de la production de lots commercialisables avec une taille de lots industrielle. Les données de validation à l'échelle industrielle figurent dans le dossier d'AMM.

Le travail sur des petites échelles de taille (lots en laboratoire et lots pilotes) permettent d'obtenir de précieuses informations en évitant la répétition de tests longs et coûteux sur de grandes quantités. Cela nécessite ensuite des étapes de transposition industrielle afin de passer d'une petite à une grande échelle sans perte de qualité [25]. Lors du passage à l'échelle supérieure, ce sont principalement les CPP qui seront suivis car ils peuvent influencer la qualité du PF.

Lors du développement pharmaceutique, les nombreuses données générées contribuent toutes à l'apport de connaissance sur le produit et le procédé de fabrication. Cependant, elles ne sont pas toutes nécessaires à la demande d'AMM qui est déposée par l'industriel. Cette directive de 2001 permet ainsi de faire le point sur les données nécessaires afin de guider l'industriel de la santé dans le choix des tests à réaliser et d'harmoniser les pratiques entre les pays. Elle a été revue en 2010 afin d'y intégrer les nouvelles méthodes alternatives à la validation traditionnelle [27].

5.2. Directive 2016 : Ligne directrice sur la validation des procédés pour les produits finis ~ EMA

Les concepts de la validation évoluent de pair avec la science et les connaissances ce qui nécessite, en 2016, l'écriture d'une nouvelle ligne directrice sur la validation des procédés. Elle vient alors remplacer la directive de 2001, revue en 2010. Bien que l'objectif reste le même que la note précédente, cette nouvelle directive met l'accent sur la vérification continue des procédés. En effet, la validation du procédé de fabrication n'est pas un événement unique mais un exercice intégré dans le cycle de vie du produit [28].

La vérification en continu du procédé de fabrication est vue comme une approche alternative à la validation traditionnelle. La performance du procédé est alors surveillée et évaluée en permanence. Il s'agit d'une approche en temps réel fondée sur la science et les risques. La vérification en continu permet de vérifier et de démontrer qu'un processus produit, de manière constante, un produit aux CQA maîtrisés. Cela nécessite une stratégie de contrôle adaptée avec :

- Les contrôles en ligne approfondis ;
- La surveillance de la qualité du médicament sur chaque lot ;
- La vérification des CQA et des CPP ;
- L'évaluation des tendances des CQA et des CPP.

Pour simplifier le suivi des tendances, de nouveaux outils apparaissent :

- La **maîtrise statistique des procédés** (MSP) est un élément d'assurance qualité qui permet, *in fine*, de maîtriser un processus mesurable par un suivi graphique temporel basé sur des fondements statistiques. C'est un outil d'anticipation qui passe par l'analyse des tendances des CPP via la réalisation de cartes de contrôle au cours de la production [29] ;
- La **technologie d'analyse des processus** (*Process analytical technology* – PAT) regroupe différents outils – proche infra-rouge ou Raman – qui mesurent en temps réel ce qui se passe dans les étapes du processus sans perturber ni détruire les échantillons. Cela permet de repérer les dérives du procédé de fabrication pour réagir rapidement et ainsi minimiser l'impact sur le lot [30].

La vérification continue du procédé de fabrication peut être introduite à tout moment du cycle de vie du produit [28] : lors de la validation de la production initiale ou lors de la revalidation d'un produit commercialisé suite à un changement, par exemple.

Bien que cette directive ne soit pas opposable, elle permet de guider les industriels de la santé dans l'exercice de validation du procédé de fabrication qui reste une étape obligatoire lors de la commercialisation d'un médicament.

5.3. Directive de 2011 : Validation des processus – Principes généraux et pratiques ~ FDA

Cette ligne directrice, rédigée en janvier 2011, reprend les principes généraux et les pratiques que la FDA considère comme des éléments appropriés pour la validation des procédés de fabrication de médicaments (y compris les SA).

Même si ce document publié par la FDA n'est pas opposable, la validation du procédé de fabrication du médicament est une exigence légale et réglementaire [31]. Comme nous l'avons vu précédemment, la fabrication du médicament dans sa globalité est régie par la réglementation 21 CFR Part 211, en plus de laquelle s'ajoute une exigence légalement exécutoire. En effet, la section **501(a)(2)(B)** de la loi **21 USC 351(a)(2)(B)** stipule que « *un médicament [...] est réputé falsifié [...] si les méthodes utilisées ou les installations ou les contrôles utilisés pour sa fabrication, sa transformation, son emballage ou sa détention ne sont pas conformes ou ne sont pas exploités ou administrés conformément aux GMPs en vigueur pour assurer que ce médicament satisfait aux exigences du présent chapitre en matière de sécurité et possède l'identité et le dosage, ainsi que les caractéristiques de qualité et de pureté qu'il prétend ou est censé posséder [...]* » [22]. La validation du processus de fabrication du médicament vise à s'assurer que celui-ci n'est pas falsifié et que le PF répondra aux trois points clefs que sont la sécurité, l'efficacité et la qualité.

Cette ligne directrice contient des considérations générales relatives à la validation du procédé de fabrication de façon à ce que l'exercice de validation soit le plus efficace et le plus efficient possible. Cela passe par une gestion de projet optimale et un bon archivage des connaissances scientifiques. En effet, pour que la validation initiale du procédé et la revalidation périodique se passent dans les meilleures conditions, il est impératif que la collecte et l'évaluation des informations sur le processus soient uniformes de l'étape de développement pharmaceutique jusqu'à la distribution commerciale du médicament. De plus, ces informations doivent être accessibles en permanence tout au long du cycle de vie du produit. Ce texte officiel donne alors différents outils pour orienter l'industriel dans la mise en place de ces pratiques :

- Travailler en équipe multidisciplinaire pour avoir un expert dans les domaines appropriés ;

- Planifier différentes études tout au long du cycle de vie du produit pour découvrir, observer, corrélérer ou confirmer des informations sur le produit et sur le procédé ;
- Evaluer les attributs de qualité et les paramètres du processus en fonction de leur rôle dans la fabrication, de leur impact sur le produit et les réévaluer dès que de nouvelles informations sont disponibles ;
- Adapter le contrôle de ces attributs et de ces paramètres en fonction du risque qu'ils présentent pour le PF.

Ces points permettent de guider l'industriel dans le but ultime d'obtenir l'homogénéité au sein d'un lot et la cohérence entre les lots qui sont les objectifs de la validation du processus. L'exercice de validation offre l'assurance qu'un procédé est raisonnablement robuste face aux variations qui pourraient affecter la production, causer des problèmes d'approvisionnement et donc nuire à la santé publique.

Il ne s'agit là que de recommandations qui alignent les activités de validation du procédé de fabrication sur un concept de cycle de vie du produit [31]. C'est ainsi que la FDA définit le cycle de validation en trois étapes [11] comme le montre la figure ci-dessous (figure 3).



Figure 3 : Cycle de la validation [11].

L'étape 1 est la conception du processus (*Process Design*) qui consiste à définir le processus de fabrication industrielle. Il est impératif de concevoir un procédé adapté à la fabrication de routine et qui pourra fournir un produit répondant à ses attributs de qualité et ce, de façon constante. Pour cela, il est conseillé de :

- **Collecter des informations nécessaires à la connaissance et à la compréhension du processus** [31] : de nombreuses données sont issues d'une part des activités de développement qui apportent des éléments clés tels que les attributs de qualité du produit ; et d'autre part, des changements d'échelle. Les lots à l'échelle laboratoire et à l'échelle pilote sont utiles pour estimer la variabilité du procédé de fabrication et contribuent à la prévision des performances du processus à l'échelle industrielle ;

- **Etablir une stratégie de contrôle du procédé pour assurer la qualité du PF** [31]: encore une fois, c'est la connaissance et la compréhension du processus qui permettent de définir une stratégie optimale tant dans le contrôle qualitatif des MP que dans la surveillance des équipements.

Une fois le processus commercial défini, s'ensuit l'étape 2 : la validation du processus (*Process Qualification*) lors de laquelle la conception du procédé est évaluée [31]. Cela a pour but de déterminer si le procédé permet une fabrication industrielle reproductible. La validation du processus est précédée de la qualification des équipements et des utilités qui a pour but de démontrer qu'ils sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et qu'ils fonctionnent correctement. Lorsque ces étapes de QI/QO sont réalisées avec succès, la QP peut débuter. Elle est réalisée dans des conditions de routine définies à partir des données récoltées lors des expériences, des lots de laboratoire et des lots pilotes. La QP est basée sur un protocole qui précise les conditions de fabrication et le fonctionnement attendu de l'équipement. Cette dernière phase est le plus souvent couplée à la validation du procédé dont les contrôles, les essais et les résultats attendus sont également détaillés dans un protocole préalablement approuvé. A l'issue de la fabrication des lots de validation, les résultats obtenus sont consignés dans un rapport afin de valider ou non le procédé de fabrication du médicament.

Enfin, l'étape 3 est la vérification en continu du processus (*Continued Process Verification*). Cette dernière étape permet de s'assurer que le procédé reste à l'état validé durant la production de routine. Cela est possible grâce à un programme permanent de collecte et d'analyse des données sur le produit et sur le procédé [31]. Les données doivent faire l'objet de tendances statistiques de façon à vérifier que les attributs de qualité sont contrôlés de manière appropriée tout au long du processus. De plus, il est important de continuer à recueillir des informations pour identifier les différentes sources de variation jusqu'à ce que des données suffisantes soient disponibles pour générer des estimations de variabilité significatives [31]. Ces données supplémentaires vont également permettre de suggérer des moyens d'améliorer et/ou d'optimiser le procédé en modifiant certains aspects. Pour cela, une description du changement est impérative d'autant plus que celui-ci pourrait impacter la qualité du PF. Certaines modifications peuvent faire l'objet du dépôt d'une variation auprès de l'autorité compétente. Il s'agit d'une notification officielle à l'agence nationale en

question avant la mise en œuvre du changement et dont les conditions sont décrites dans le paragraphe **314.70** du document 21 CFR Part 211 [32].

Quoi qu'il en soit, le point clef de la ligne directrice est la documentation. Elle est essentielle à chaque étape du cycle de validation pour que les connaissances acquises sur un produit et un procédé de fabrication soient accessibles et compréhensibles pour les autres personnes impliquées. De plus, ce sont ces connaissances et l'expérience qui permettront aux unités responsables de prendre des décisions éclairées et fondées sur la science lorsque la situation le nécessite. Par ailleurs, la connaissance du procédé de fabrication dépend des méthodes analytiques employées. Celles-ci doivent être les plus précises et les plus exactes possibles pour tester et examiner la qualité des MP, des matières en cours de fabrication et des PF. Les méthodes analytiques doivent également faire l'objet d'une validation afin de s'assurer qu'elles fournissent des résultats fiables.

Bien que la validation soit un exercice continu tout au long du cycle de vie du produit et du procédé, l'industriel ne doit pas perdre de vue que la validation du procédé de fabrication est indissociable du développement du médicament. Pour cela, il peut se référer à d'autres guides, le plus souvent, non opposables.

6. Référentiels en lien avec la validation du procédé de fabrication du médicament

Le principal référentiel est celui regroupant les « ICH ». En effet, elles sont connues des industriels de la santé de par leur intégration au sein des BPF européennes. Les nouveaux concepts tels que le QRM ou le QbD [25] y sont décrits. Cependant, les textes ICH n'étant que recommandés, ils ne sont pas opposables même lorsqu'ils font partie intégrante des BPF. Cela signifie que certaines parties des BPF ne sont pas opposables.

6.1. International Council for Harmonisation ~ ICH

ICH est le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Créé en 1990, il forme des groupes

d'experts issus des industries pharmaceutiques et des autorités de santé américaines, européennes et japonaises. Leur objectif est d'aboutir à une harmonisation optimale au niveau mondial pour garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés, enregistrés et maintenus de la manière la plus économe en ressources, tout en respectant des normes de plus en plus élevées [33]. Les textes ICH sont des directives adoptées au niveau mondial avant d'être retranscrites en droit régional pour l'application. Le travail de l'ICH se concentre sur quatre thèmes principaux :

- **Qualité « ICH Q »** : les consignes qualité reprennent notamment une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques des BPF [33] ;
- **Sécurité « ICH S »** : les experts traitent de sujets tels que les risques potentiels de cancérogénicité, génotoxicité, reprotoxicité ou encore le risque d'allongement de l'intervalle QT [33] ;
- **Efficacité « ICH E »** : les travaux menés concernent principalement les essais cliniques [33] ;
- **Multidisciplinaire « ICH M »** : dans cette rubrique, tous les sujets transversaux y sont regroupés comme par exemple l'élaboration du document technique commun (*Common Technical Document – CTD*) [33].

Dans la rubrique « Qualité », quatorze lignes directrices ont été rédigées parmi lesquelles les ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 ont un lien avec la validation du procédé de fabrication du médicament. Parmi ces dernières, seules les ICH Q9 et ICHQ10 sont reprises dans les BPF.

6.1.1. ICH Q8 ~ Développement pharmaceutique

Mise à jour en août 2009, cette ligne directrice rappelle l'importance des étapes du développement pharmaceutique. Elles permettent d'obtenir des informations et des connaissances sur le produit pour comprendre scientifiquement la conception du procédé de fabrication, la mise en place des spécifications et des IPC. En effet, certains contrôles effectués en cours de fabrication ou à libération sont des contrôles destructifs. Il n'est donc pas possible de réaliser des contrôles à 100 %, c'est-à-dire, sur toutes les unités produites. Comme la qualité ne peut être testée sur tous les produits, il est capital que celle-ci soit maîtrisée tout au long du procédé de fabrication

et donc intégrée dès les étapes de conception du processus. C'est ainsi que l'ICH Q8 apporte la notion de QbD.

La qualité par la conception (QbD) est définie comme étant « une approche systématique du développement qui commence par des objectifs prédéfinis et met l'accent sur la compréhension des produits et des processus et sur le contrôle des processus, sur la base d'une science solide et d'une gestion des risques de qualité » [34]. Différentes approches peuvent être utilisées pour acquérir une compréhension systématique et approfondie du produit et du procédé. Cela va passer par la définition du profil qualité cible du produit (*Quality Target Product Profile – QTPP*) et des CQA qui vont servir de cahier des charges pour l'élaboration du procédé de fabrication. Ensuite, l'industriel peut avoir recours à différents outils pour identifier, analyser et évaluer les risques [35] :

- **Le diagramme d'Ishikawa** va permettre d'identifier les variables potentielles pouvant avoir un impact sur l'attribut de qualité souhaité ;
- **L'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité** permet de classer les variables identifiées précédemment en fonction de leur probabilité, de leur gravité et de leur détectabilité
- **Les plans d'expériences** (*Design Of Experiments – DOE*) vont évaluer l'impact des variables pour mieux comprendre le processus.

Après les DOE, un espace de conception (nommé *Design Space* dans l'ICH Q8) est défini. Il va servir à déterminer la relation entre les caractéristiques critiques des MP et les CPP, en lien avec la qualité du produit (soit les CQA du PF) [35]. En travaillant dans cet espace de conception, l'industriel va pouvoir identifier l'impact des CPP sur les CQA du médicament et ainsi trouver un espace contrôlé représentatif des conditions de routine.

La dernière étape est la définition de la stratégie de contrôle basée sur la compréhension du produit, de sa formulation et du procédé de fabrication (incluant au minimum le contrôle des CPP). La stratégie est conçue de façon à garantir qu'un produit de la qualité requise sera produit de manière constante.

Une approche globale du développement pharmaceutique permet de comprendre le produit, son processus et d'identifier les sources de variabilité. Ces dernières peuvent potentiellement impacter la qualité du PF. C'est pour cette raison que les sources de variabilité doivent être identifiées, comprises et contrôlées. La compréhension du

produit et du procédé de fabrication, associée à la gestion des risques qualité, permettra de contrôler le processus.

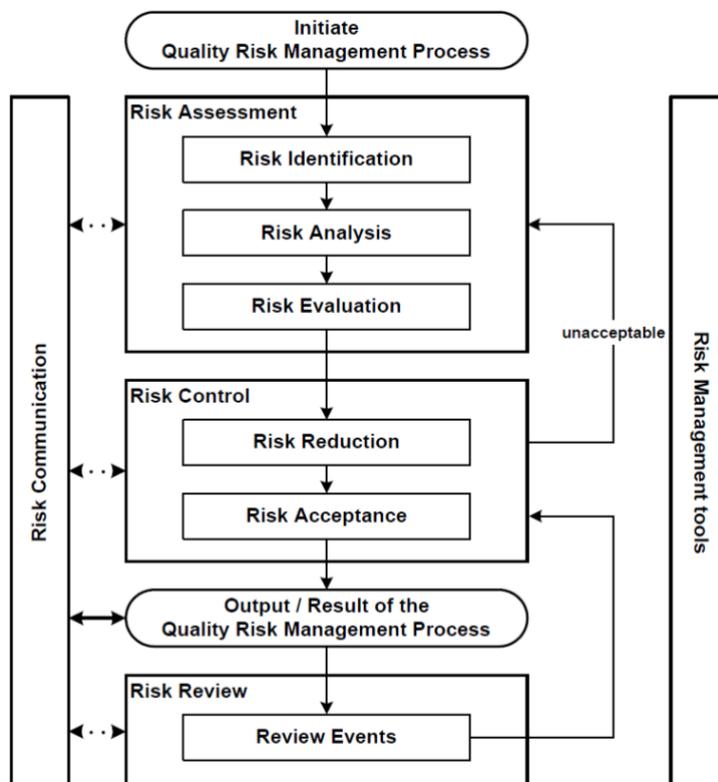
6.1.2. ICH Q9 ~ Management du risque qualité

La protection du patient par la gestion du risque qualité est primordiale, d'où la nécessité pour l'ICH de former un groupe de discussion à ce sujet. La gestion des risques doit être un élément permanent du processus de gestion de la qualité au sein de l'entreprise.

Entrée en vigueur en janvier 2006, cette ligne directrice donne aux industriels les principes et les outils nécessaires à la gestion du risque qualité. Une approche efficace de la gestion des risques liés à la qualité est un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels problèmes de qualité [36]. Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité fondée sur les connaissances scientifiques est liée à la protection du patient [36] ;
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de gestion des risques qualité doit être proportionnel au niveau de risque [36].

La figure ci-dessous montre les trois niveaux de gestion du risque proposés par l'ICH Q9.



Le premier niveau est l'évaluation (« *Risk Assessment* ») qui permet d'identifier, d'analyser et d'évaluer les risques [33]. Le risque est traduit par l'exposition potentielle à un danger existant.

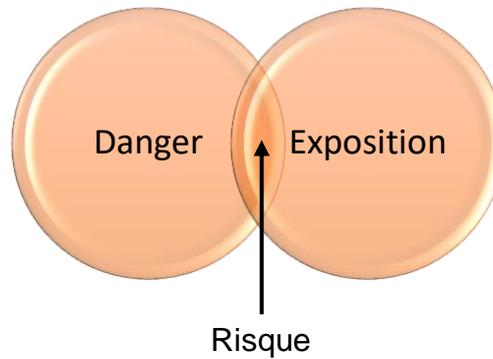


Figure 5 : Définition du risque.

L'identification des risques (« *Risk Identification* ») passe alors par l'identification de ces dangers grâce à des données historiques ou des analyses théoriques. S'ensuit l'analyse des risques (« *Risk Analysis* ») qui est l'estimation du risque associée aux dangers identifiés précédemment. Pour cela, l'industriel doit relier la probabilité d'occurrence à la gravité des dommages. En fonction de l'outil utilisé, la détectabilité du dommage peut également être prise en compte. Enfin, les risques identifiés et analysés doivent être évalués (« *Risk Evaluation* »).

Le deuxième niveau est le contrôle des risques (« *Risk Control* ») ; dont l'objectif est de réduire les risques à un niveau acceptable [36]. Pour cela, l'industriel doit mettre en place des actions proportionnées permettant soit d'atténuer la gravité et la probabilité des dommages ; soit d'améliorer la détectabilité des dangers et des risques. La mise en œuvre de mesures visant à réduire les risques peut introduire de nouveaux risques ou accroître l'importance d'autres risques existants ce qui peut nécessiter de revoir leur évaluation.

Enfin, le troisième niveau est la revue des risques (« *Risk Review* ») [36]. En effet, il s'agit d'un document dynamique qui doit être revu pour intégrer les nouvelles connaissances ou encore l'expérience acquise.

Dans l'annexe 1 de l'ICH Q9, la méthodologie et les outils de gestion des risques y sont décrits. Cela permet de structurer la gestion des risques en organisant les

données et en facilitant la prise de décision comme avec la cartographie du procédé de fabrication ou le diagramme d'Ishikawa. D'autres méthodes classiques reposant sur la connaissance du produit et du procédé sont conseillées aux industriels de la santé [36] :

- **AMDE** (Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets) : analyse des modes de défaillance d'une opération de fabrication et de leurs effets sur le procédé et sur la qualité du PF ;
- **AMDEC** (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) : AMDE qui inclut la gravité des conséquences, la probabilité d'occurrence et la détectabilité. L'AMDE se distingue de l'AMDEC car elle inclut une quantification portée par le « C ». Cela nécessite d'avoir au préalable établi les spécifications du produit. L'AMDEC permet d'identifier les actions préventives supplémentaires nécessaires à la réduction des risques identifiés ;
- **HAZOP** (*Hazard and Operability Analysis*) : les risques seraient causés par des écarts par rapport à la conception. Cette analyse évalue alors les risques liés à la sécurité du processus. Cela facilite la surveillance régulière des CPP.

La gestion des risques qualité est applicable dans la validation du procédé de fabrication du médicament pour identifier la portée et l'étendue des activités de validation, pour déterminer l'étendue des activités de suivi et pour distinguer les étapes critiques et non critiques du processus afin de faciliter la conception de l'étude de validation [36].

Enfin, la troisième ligne directrice principale est l'ICH Q10. Elle accompagne l'ICH Q9 dans la partie IV des BPF.

6.1.3. ICH Q10 ~ Système qualité pharmaceutique

En complément des lignes directrices ICH Q8 et ICH Q9, il y a le texte ICH Q10 entré en vigueur en juin 2008. Il définit un modèle pour un système de qualité pharmaceutique efficace basé sur les concepts de qualité de l'Organisation Internationale de Normalisation (*International Organization for Standardization – ISO*) dans laquelle sont impliquées les exigences des BPF. Elle encourage l'utilisation de la

gestion des risques et d'approches scientifiques tout au long du cycle de vie ce qui favorise ainsi l'amélioration continue du produit et du procédé de fabrication.

Outre les objectifs détaillés dans le texte original, cette ligne directrice met en avant quatre éléments clefs du système de qualité pharmaceutique dont le but commun est de maîtriser le procédé de fabrication et la qualité du produit [37] :

- Mise en place d'un système de contrôle de la performance des procédés de fabrication et de la qualité des PF via la planification d'exercices de validation qui permettent de s'assurer de la capacité continue des procédés de fabrication et des contrôles à fournir un médicament de qualité ;
- Mise en place d'un système d'actions correctives et d'actions préventives (*Corrective Action Preventive Action – CAPA*) à partir de l'analyse des tendances du procédé de fabrication et pour éviter que la dérive n'impacte le procédé et/ou la qualité du médicament ;
- Mise en place d'un système de gestion du changement permanent du procédé de fabrication ou du produit. Celui-ci doit être le plus efficace possible de façon à fournir un degré élevé d'assurance que ce changement n'aura pas de conséquences imprévues ;
- Examen des performances des processus et de la qualité des produits en s'assurant que l'état validé est maintenu tout au long du cycle de vie du produit et du procédé de fabrication (via une revalidation périodique).

En complément de ces textes inclus récemment dans les BPF européennes, l'industriel peut également s'aider de guides édités le PIC/S. Il s'agit de documents d'informations à destination des inspecteurs en premier lieu mais qui peuvent également indiquer à l'industriel la stratégie à adopter en vue d'une future inspection.

6.2. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme ~ PIC/S

Créé en 1995, la convention sur l'inspection pharmaceutique et programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) fait suite à la convention sur l'inspection pharmaceutique (PIC). Il s'agit d'un accord informel entre les autorités réglementaires des états membres (dont la France fait partie) ; il n'est donc pas juridiquement contraignant à la différence du PIC [13].

Le PIC/S édite une documentation d'orientation harmonisée sur les BPF, à destination des inspecteurs et des industries de la santé. Cela permet ainsi une reconnaissance mutuelle des résultats des inspections BPF entre les états membres.

6.2.1. PE 009-14 ~ Guide des bonnes pratiques de fabrication et PS/INF 11/015 ~ Annexe 15

Dans le but de faciliter la délivrance des AMM et l'exportation de médicaments répondant à des normes élevées de qualité entre les états membres, le PIC/S a adopté le guide des BPF européennes ainsi que ses annexes. Initialement, ce dernier dérive du guide des BPF édité par l'OMS avant d'être revu régulièrement de façon à ce que les deux textes soient toujours strictement identiques [38]. La dernière version PE 009-14 est entrée en vigueur en juillet 2018.

A noter que, pour les parties I et II relatives respectivement aux BPF des médicaments à usage humain [39] et aux BPF pour les SA utilisées comme MP dans les médicaments [40], aucune différence ne distingue le guide du PIC/S des BPF européennes : les chapitres qui les composent et les points abordés dans les recommandations sont équivalents. La validation est traitée dans le chapitre 5 – PRODUCTION (des points 5.23 à 5.26 [39]), comme dans le guide des BPF européennes.

En revanche, le PIC/S n'a pas adopté :

- Les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication (partie III des BPF européennes) qui font essentiellement référence aux ICH ;
- Le guide des BPF spécifiques aux médicaments de thérapie innovantes (partie IV du texte européen).

Concernant les annexes, le PIC/S a suivi les mêmes titres que les BPF européennes ; à l'exception de l'annexe 16 – Personne qualifiée et libération des lots qui n'a pas été adoptée par la convention [41]. Par ailleurs, l'annexe 20 faisant référence à la gestion des risques qualité a volontairement été ajoutée en substitution de la partie III des BPF européennes [41].

L'annexe 15 – QUALIFICATION ET VALIDATION est en tout point identique à celle éditée par l'ANSM et l'EMA [41]. A l'origine, celle-ci était un document unique entré en vigueur en octobre 2015 (PS/INF 11/2015 [42]) ; avant d'être incluse en 2018 dans le guide des BPF du PIC/S (PE 009-14).

Le tableau 2 ci-dessous récapitule les différences entre le guide BPF du PIC/S et les BPF européennes.

Tableau 2 : Comparaison des tables des matières du guide BPF du PIC/S et des BPF européennes.

Guide BPF du PIC/S	BPF européennes
Partie I - BPF des médicaments à usage humain	
Partie II - BPF pour les SA utilisées comme MP dans les médicaments	
Annexe 20 - Gestion des risques qualité	Partie III - Documents relatifs aux BPF
	Partie IV - Guide des BPF spécifiques aux médicaments de thérapie innovante
	Annexe 16 - Certification par une personne qualifiée et libération des lots

En plus de l'annexe 15 consacrée à la qualification et à la validation, les entreprises peuvent se baser sur les recommandations du PIC/S : un document non opposable qui permet de donner une ligne de conduite à l'industriel en vue des futures inspections.

6.2.2. PI 006-3 ~ Plan directeur de validation, d'installation et de fonctionnement ; Qualification et validation de processus non stériles ; Validation du nettoyage

Edité par le PIC/S en septembre 2001, le document PI 006-3 traite notamment de la validation de procédés non stériles ; incluant aussi bien le procédé de fabrication que le conditionnement car de nombreux facteurs peuvent affecter la qualité du PF. Ces derniers ont été identifiés lors du développement du produit et sont travaillés lors de l'optimisation du procédé. La validation est un « *moyen structuré d'évaluer méthodiquement les facteurs qui ont un impact sur le PF* » [43].

Après un rappel des objectifs de la validation du procédé de fabrication qui sont clairement définis dans les textes opposables, le PIC/S cite les situations dans lesquelles l'industriel doit valider son procédé [43] :

- « *Tout aspect, y compris les modifications importantes apportées aux processus qui peuvent affecter la qualité du produit directement ou indirectement* » doit être validé ;

- Le concept de validation est identique lors « *du développement, de la mise à l'échelle et du transfert de la production de produits et de processus* ».

Afin que les exercices de validation soient réalisés de manière optimale, il est nécessaire qu'ils soient identifiés et documentés dans un plan directeur de validation (PDV). Ce PDV, analysé lors des inspections, permet une gestion rigoureuse de la documentation et des ressources nécessaires. En parallèle de ce document essentiel, dans le cadre de son système de gestion de la qualité, l'entreprise doit avoir une procédure de contrôle des changements définie et formalisée. Cela permet d'assurer un état de validation continue des systèmes concernés. Dans un souci de performance, le PIC/S conseille d'impliquer le personnel de production, du contrôle qualité, de l'ingénierie et parfois, si c'est nécessaire, de la recherche et du développement (R&D).

Outre ces détails documentaires, l'industriel peut également retrouver les différents types de validation qui peuvent être appliqués en fonction de la situation (validation prospective, simultanée, revalidation). Ces parties reprennent les références opposables sans ajouter de notions supplémentaires.

Les textes non opposables vus précédemment ont été édités par des groupes de travail rassemblant les experts des différents états membres. Cependant, l'industriel peut également se baser sur les recommandations nationales, propres à chaque pays. C'est le cas de l'Allemagne où l'office central pour la protection de la santé (*Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz – ZLG*) a édité des aide-mémoires sur le sujet des exercices de validation et les inspections réglementaires.

6.3. Zentralstelle der Länder Gesundheitsschutz ~ ZLG

6.3.1. Aide-mémoire 07121106 ~ Qualification et Validation : principes généraux

Ce texte allemand a été vérifié en juin 2019 mais n'est, pour le moment, toujours pas entré en vigueur. Il ne s'agit pas d'un texte opposable ; il n'est juridiquement pas contraignant [44]. Il présente les principes et les procédures définis par un groupe d'experts sur le thème de la qualification et de la validation. *In fine*, le but est d'harmoniser les exigences entre les autorités compétentes tout en fournissant des recommandations aux inspecteurs et aux industriels. Pour le ZLG, la qualification et la

validation sont des éléments essentiels au système qualité. Il s'agit d'un facteur de base pour l'efficacité, la qualité et la sécurité des médicaments puisque la qualification comme la validation ont pour but de démontrer que l'environnement, les locaux et le procédé sont adaptés à l'objectif principal.

L'étendue des exercices de validation est définie grâce à une évaluation des risques. A partir des facteurs critiques déterminés dans ce document, l'industriel pourra déterminer les activités nécessaires. Cette analyse de risques est basée sur les concepts évoqués dans l'ICH Q9 (AMDE, HACCP ou méthode d'Ishikawa) et doit être mise à jour régulièrement tout au long du cycle de vie du produit. Le document chapeau n'est autre que le PDV qui renseigne l'ensemble des activités de validation de l'entreprise. Associés à celui-ci, il y a les protocoles et les rapports de validation qui doivent être rédigés clairement, approuvés par les services concernés et conservés jusqu'à un an après l'expiration de la date de péremption du dernier lot et au minimum cinq ans [44].

Un chapitre est consacré à la QP. Celle-ci comprend des éléments de qualification et des éléments de validation du procédé. Les inspecteurs tolèrent que la QP fasse partie intégrante de la validation des procédés mais sans s'y restreindre ; c'est-à-dire qu'un procédé ne peut pas être considéré comme étant validé uniquement avec la réalisation d'un exercice de QP [44]. Quoi qu'il en soit, la QP doit faire l'objet d'un plan de qualification et les résultats obtenus sont consignés dans un rapport de qualification. Au même titre que la validation, les équipements et installations doivent être requalifiés périodiquement dans le but de s'assurer qu'ils sont qualifiés en permanence. Il ne s'agit là que de rappels par rapport aux textes opposables et permettent à l'industriel d'identifier les points essentiels à mettre en œuvre pour la qualification de ses équipements et la validation des procédés de fabrication.

Enfin, une autre partie est consacrée à la gestion des changements [45]. Le produit et son procédé sont suivis tout au long de leur cycle de vie ce qui permet d'accroître en permanence les connaissances. Ainsi l'expérience acquise entraîne des modifications, sur le procédé en lui-même ou sur les limites d'acceptation par exemple, permettant l'amélioration continue du produit et/ou la reproductibilité du processus. Il est capital que tous les changements soient enregistrés. Bien que ceux-ci soient mis en œuvre uniquement après l'évaluation des risques, la probabilité que la modification ait un effet néfaste sur la qualité du PF n'est pas négligeable, d'où la nécessité de tracer tous les changements survenus au cours de la vie d'un produit et de son procédé de

fabrication. La mise en place d'une modification est un travail pluridisciplinaire qui nécessite la collaboration de tous les services concernés par le changement. Le tout est encadré par une procédure écrite et formalisée dans le système qualité pharmaceutique, communément appelée « *change control* ». Il existe deux types de modifications [44] :

- Le changement prévu dont l'évaluation est prospective ;
- Le changement non planifié qui fait l'objet d'un écart par rapport au procédé de fabrication.

Cet aide-mémoire reprend les principes généraux des référentiels opposables, agrémentés de quelques détails propres à ce document allemand. Les industriels de la santé trouveront un deuxième aide-mémoire spécifique de l'inspection de la validation des procédés de fabrication.

6.3.2. Aide-mémoire 07122901 ~ Inspection de la validation des processus de fabrication

Cet aide-mémoire 07122901 décrit les attentes des inspecteurs concernant la validation [45]. Rappelons que dans la définition de la validation du procédé de fabrication telle que nous la trouvons dans différents référentiels opposables, la collecte d'un maximum d'informations permet d'apporter une preuve documentée que le processus produit un médicament de façon efficace et reproductible, pour répondre à des spécifications et des critères de qualité attendus. Cette preuve est nécessairement fournie lors des inspections pour trois raisons [45] :

- **La robustesse du procédé** : en effet, chaque fabrication est soumise à des variations inévitables (paramètres du processus, propriétés des matières...). Un procédé est considéré comme robuste dès lors qu'il permet la production d'un médicament dont les caractéristiques de qualité ne varient pas en dehors des limites définies ;
- **La justification de la stratégie de contrôle** : la plupart des contrôles analytiques étant destructifs, il n'est pas possible de s'assurer que toutes les unités produites respectent les spécifications requises. Ainsi, la réalisation d'IPC à intervalle régulier sur les lots de médicament permet de s'assurer que le procédé est performant tout au long de la fabrication et que le PF a la qualité requise ;

- **La démonstration du respect constant des CQA et des CPP** ; condition *sine qua none* à l'obtention d'un produit de qualité.

Ce texte allemand s'appuie sur l'annexe 15 des BPF européennes pour rappeler à l'industriel l'importance d'inclure la validation tout au long du cycle de vie du produit et de son procédé de fabrication [45]. Cela passe par l'intégration d'un ensemble d'outils statistiques utile pour étayer les conclusions sur le processus et sa capacité à produire un PF de qualité optimale. Il ne s'agit en rien d'une procédure unique avant le début d'une fabrication. Ce point est renforcé dans les BPF européennes qui ne font pas de distinction entre les trois phases de validation (développement de la conception du processus, la validation initiale du processus et la poursuite de la vérification du procédé de fabrication), contrairement au référentiel 21 CFR Part 11 édité par la FDA. Une tolérance est accordée quant à l'utilisation de l'expression « validation du procédé » pour désigner soit l'ensemble des activités de validation au cours du cycle de vie ; soit la validation initiale d'un procédé avant la production de routine.

Par rapport à l'annexe 15 des BPF européennes, l'aide-mémoire 07122901 met l'accent sur le développement du procédé ; que les inspecteurs considèrent être la base de la validation. Il est d'ailleurs précisé qu'une « *validation du procédé n'est conforme aux BPF que si un développement pharmaceutique solide du médicament a eu lieu* » [45]. Bien que l'approche de développement dite minimale ou empirique est suffisante pour l'obtention d'une AMM, l'Allemagne privilégie d'autant plus l'approche dite étendue (QbD) qui permet la mise en place de la vérification en continue du procédé. Quoi qu'il en soit, le développement permet de définir les CQA et les CPP qui doivent être constamment contrôlés et surveillés. Ils sont définis à l'échelle laboratoire et peuvent évoluer lors du changement d'échelle (appelé *scale-up*, en anglais).

L'essentiel de ce travail est consacré à la validation du procédé de fabrication du médicament mais il ne faut pas perdre de vue qu'il existe un ensemble d'autres validations dont les principes généraux sont abordés dans certains référentiels (opposables ou non).

7. Autres types de validation

7.1. Validation des méthodes analytiques

Lors du développement d'un nouveau produit, le chef de projet doit prendre en compte la validation des méthodes analytiques dont les quatre plus courantes sont décrites dans le texte de référence ICH Q2 [46] :

- Les tests d'identification de la SA ;
- Les tests quantitatifs de la SA ;
- Les tests quantitatifs pour la teneur en impuretés ;
- Les essais limites pour le contrôle des impuretés.

La validation d'une méthode analytique permet d'apporter la preuve de la précision et de la spécificité de la méthode avec des limites de détection et de quantification appropriées [45]. Seules les méthodes non décrites à la PE doivent faire l'objet d'un exercice de validation afin de fournir des données sur leur exactitude, leur précision, leur linéarité et leur spécificité.

Pour cela, l'industriel peut se baser sur deux guides essentiels :

- Le texte de la FDA « *Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics – Guidance for Industry* » [47] donne de nombreuses recommandations. Le but est de garantir l'identité, la qualité, la pureté et la puissance de la SA. Il ne s'agit là que d'une aide à la mise en place de la validation analytique ;
- Les travaux de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) ont permis l'édition d'un guide pratique « *Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures* » [48]. Ce dernier définit une nouvelle méthode de validation analytique basée sur le profil d'exactitude et sur l'erreur totale de mesure. Cela permet d'intégrer le risque statistique.

La validation des méthodes analytiques est également une étape essentielle dans la validation du nettoyage. En effet, selon A3P [49], il s'agit d'un prérequis apportant la preuve que la méthode analytique mesure de manière exacte et répétable le traceur recherché lors de la validation du nettoyage et dans la gamme de concentrations désirée.

7.2. Validation du nettoyage

L'exercice de validation a pour but de confirmer l'efficacité du nettoyage sur chaque équipement en contact avec la SA pour éviter la contamination du PF suivant [6]. Le PIC/S précise même dans son référentiel 006-3, consacré à la validation, que le nettoyage permet l'élimination des contaminants associés au précédent d'une part et aux résidus d'agents de nettoyage d'autre part [43]. L'utilisation des « pires cas » (*worst cases*, en anglais) permet d'identifier les facteurs variables qui pourraient influencer la performance du nettoyage. Il s'agit d'une procédure longue et complexe dont l'examen visuel de la propreté constitue un critère d'acceptation important de la validation du nettoyage [6]. Des méthodes d'exécution soigneusement établies et validées sont essentielles à la minimisation du risque de contamination croisée.

Dans le but de faciliter la mise en œuvre de cet exercice, le Groupe d'Intérêt Commun (GIC) de l'A3P a publié un guide pratique sur la validation du nettoyage, à l'automne 2017 [50]. Ce document reprend individuellement tous les points de l'Annexe 15 – QUALIFICATION ET VALIDATION – des BPF françaises. L'objectif est de fournir, à l'industriel, une interprétation et une méthode d'application de ces demandes réglementaires.

7.3. Validation du conditionnement

Une fois fabriquées, les unités sont conditionnées dans un emballage primaire (type blister par exemple). Cette étape est cruciale car de nombreux paramètres de fonctionnement des équipements peuvent varier et avoir une incidence négative sur le produit et sur le fonctionnement du conditionnement primaire [6]. Il est donc nécessaire de qualifier ces équipements et de valider le procédé de conditionnement avec des paramétrages définis (température, vitesse, pression de scellage...). La stratégie pour valider cette étape du procédé serait de réaliser les analyses à libération du PF après le conditionnement afin de montrer l'influence, ou non, du packaging sur les résultats attendus.

Le cycle de vie du médicament ne s'arrête pas aux portes de l'entreprise. Une fois conditionné, le produit est ensuite transporté. Cette étape doit également être validée.

7.4. Validation du transport

Le transport s'effectue depuis le site de fabrication vers les distributeurs, conformément aux conditions de l'AMM et avec un étiquetage approuvé [6]. De nombreux facteurs peuvent fluctuer lors du transport d'un médicament ; comme c'est le cas, par exemple, des variations saisonnières ou des retards dans l'acheminement. Cette validation consiste donc, dans un premier temps, en une analyse des risques permettant de juger de l'incidence de ces variables, qui ne peuvent être ni contrôlées ni surveillées en permanence, sur la qualité du produit [6]. Dans un deuxième temps, un protocole de validation est rédigé puis exécuté. Cet exercice de validation peut nécessiter la mise en place de *data logger* par exemple ; permettant d'enregistrer la température tout au long du transport. L'industriel peut également analyser le PF avant et après le transport. Cela permet ainsi d'apporter la preuve que le transport n'impacte pas négativement le PF lorsque les conditions définies dans l'AMM sont respectées. Tous les transporteurs ainsi que tous les moyens d'acheminement doivent nécessairement être soumis à l'exercice de validation.

Il se peut qu'il y ait un retard de livraison ou encore un non-respect des conditions de transport. Dans ce cas, des contrôles analytiques supplémentaires et une analyse des risques peuvent être requis afin de juger de l'impact sur le médicament. Cela permet de guider la décision sur la destruction ou non du lot concerné.

7.5. Contrôle des changements

Le contrôle des changements fait partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. Les modifications peuvent intervenir tout au long du cycle de vie et sont susceptibles d'affecter la qualité du produit ou sa reproductibilité. C'est pour cette raison que chaque changement est encadré et contrôlé par des procédures strictes. Chaque secteur concerné doit évaluer l'impact de la modification sur le PF afin d'anticiper et de minimiser autant que possible les risques d'effet négatif sur la qualité du médicament. Les données fournies doivent démontrer que le procédé révisé aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées. Certains changements peuvent nécessiter une mise à jour du dossier d'AMM [25]. Seules les modifications susceptibles d'avoir un impact direct ou indirect

sur la qualité du PF devront être déclarées à l'ANSM via le dépôt d'une variation. Pour cela, l'industriel doit [25] :

- Soit réaliser de nouveaux exercices de validation à l'échelle commerciale (avec possibilité de commercialiser les lots une fois le retour réglementaire approuvé) ;
- Soit fournir des données à l'échelle pilote.

Cela dépendra du type de variation à déposer auprès des autorités réglementaires. En effet, la Commission Européenne a édité le règlement n°123/2008 concernant l'examen des modifications de l'AMM [51]. L'industriel trouve dans ce document l'ensemble des pièces à fournir pour déposer sa demande de variation. Ce sont ces éléments qui lui permettront de choisir la taille de lot fabriquée pour la déclaration aux autorités.

Toute modification susceptible d'affecter la qualité du produit doit être formellement documentée. L'impact sur le statut validé ou la stratégie de contrôle doit être évalué avec la mise en place d'une revalidation si nécessaire.

7.6. Revalidation

Outre la revalidation lors de changement, les BPF exigent, entre autres, que le procédé de fabrication du médicament soit maintenu dans un état validé durant tout le cycle de vie du produit [6]. Pour cela, l'entreprise doit mettre en place la revalidation du processus à une fréquence définie par une analyse de risques. Celle-ci évolue et doit être mise à jour régulièrement grâce à l'expérience et aux connaissances acquises sur le produit en lui-même et son procédé de fabrication.

~ PARTIE II ~

Exemple d'application :
revalidation d'une spécialité
commercialisée sous forme de
comprimé suite à un changement
d'excipient

Comme précisé précédemment, la revalidation d'un procédé peut être nécessaire dans différentes situations. Dans ce cas particulier, il s'agit de la modification d'un excipient dans la formulation d'une spécialité ayant pour conséquence la revalidation du procédé de fabrication. Dans la suite de ce travail, ce produit sera désigné par la lettre « X ». Il s'agit d'une spécialité dispensée en officine et commercialisée sous la forme d'un comprimé enrobé.

1. Contexte de la revalidation

Cette validation fait suite à un changement, planifié, d'un excipient mis en œuvre dans la formulation du noyau du produit X. Cette modification de formule est susceptible d'influencer la qualité du PF d'où la nécessité de revalider le processus.

Cette spécialité a été validée en 2004 sur site à l'issue du transfert de la fabrication d'un site donneur vers un site receveur. Il s'agit d'une production de routine dont quarante-cinq lots ont été libérés en 2018.

Dans la formulation du noyau, un excipient, à base de silice, est utilisé pour son rôle anti-mottant. Suite à un arrêt de commercialisation de cette MP, cette dernière a été remplacée par un équivalent, à base d'amidon et dont la propriété d'agent anti-mottant est moindre.

La formulation étant définie dans le dossier d'AMM, toute modification donnera lieu au dépôt d'une variation. Il en existe différents types en fonction du changement apporté [52] :

- **Variation de type IA** : elle est entreprise pour les modifications mineures ayant une répercussion minimale ou nulle sur la qualité, la sécurité et l'efficacité. Ce type de dépôt réglementaire ne requiert aucune autorisation préalable mais fera l'objet d'une notification, par le titulaire, dans les douze mois suivant la mise en œuvre de la modification ;
- **Variation de type IB** : elle est mise en œuvre lorsque la modification ne rentre ni dans le cadre d'une variation de type IA ni dans celui d'une variation majeure de type II. Elle est également appelée « *Tell, Wait and Do* » car le titulaire doit attendre le retour favorable de l'autorité réglementaire avant de pouvoir mettre en application la modification ;

- **Variation de type II** : il s'agit du dernier type de dépôt réglementaire auquel un titulaire peut avoir recours. Elle est entreprise lorsqu'une modification majeure, pouvant avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, est envisagée. Il est indispensable d'avoir l'accord de l'ANSM avant l'application, en routine, de la modification.

Le remplacement d'un seul excipient par un autre comparable avec des fonctions similaires a pour conséquence le changement de la composition du PF de la spécialité X. Une variation de *type IB* devra donc être déposée à l'autorité compétente suite à l'exercice de revalidation du procédé. Le fabricant devra ensuite attendre trente jours pour s'assurer que la modification est jugée comme acceptable avant de la mettre en œuvre. Comme la formulation est similaire et que seul un excipient varie, le lot de validation a été fabriqué en fin de campagne de fabrication du produit X, après un nettoyage partiel des équipements. Ce lot de validation a une taille de lot industrielle (2 000 000 d'unités dans le cas de la spécialité X) et sera commercialisable dès lors que toutes les analyses et contrôles auront été effectués, sous réserve de résultats conformes.

1.1. Fabrication de la spécialité X

Lors des étapes de fabrication, tous les équipements sont qualifiés et mis à disposition conformément aux BPF. De plus, toutes les étapes de fabrication sont menées en conformité avec les BPF.

1.2. Formule de fabrication de la spécialité X

La formule de fabrication de la spécialité X décrite dans la partie 3.2.P.3.2 du dossier d'AMM est la suivante (tableau 3) :

Tableau 3 : Formule de fabrication de la spécialité X.

	Désignation	Fonction	Proportion
Phase interne	X	SA	24 %
	Lactose	Diluant	*
	Amidon de blé	Désintégrant	*
	Gomme arabique	Liant	*
	Saccharose	Anti-mottant	12 %
	Eau purifiée	Liquide de mouillage	Évaporée
Phase externe	Amidon de blé	Désintégrant	*
	Gomme Guar	Désintégrant	*
	Silice	Agent d'écoulement	*
	Stéarate de magnésium	Lubrifiant	*
Enrobage	Gélatine	Liant	*
	Sucre granule	Agent de montage	*
	Talc	Anti-adhérent	*
	Dioxyde de titane	Opacifiant	*
	Colorants	Agents de coloration	*
	Cire	Agent de polissage	*

* Les proportions des autres excipients resteront confidentielles.

1.3. Procédé de fabrication de la spécialité X

Pesée

La pesée est effectuée dans une salle dédiée. Il s'agit de l'étape pharmaceutique la plus critique et est effectuée par des opérateurs habilités [53]. Les MP sont mises en double sachet et placées dans des cages palettes :

- Une cage palette est utilisée pour les excipients de la phase interne ;
- Une cage palette contient les excipients de la phase externe ;
- Quatre cages palettes sont utilisées pour les quatre étapes de l'enrobage (montage, lissage, coloration, polissage).

Dans le cas de la spécialité X, seuls les excipients sont pesés en campagne. Ils sont ensuite placés dans la cage palette réservée avant d'être transférés dans la salle de fabrication. Enfin, la SA est pesée directement dans l'atelier dédié car elle est très salissante et nécessite un nettoyage particulier.

Mélange à sec

Avant mélange, les MP de la phase interne du noyau sont tamisées sur un tamis vibrant. Ce dernier est composé d'une enceinte comprenant un tamis amovible, dont l'ouverture de maille est définie dans le dossier de lot (1,25 mm dans le cas de la spécialité X), et un moteur électrique qui fait vibrer l'ensemble des matières leur permettant de traverser le tamis [54]. Il s'agit d'un tamisage sécuritaire qui a pour but, d'une part, d'enlever les particules de dimensions inadéquates (particules d'emballage, de l'équipement de l'opérateur, substances étrangères...) ; et d'autre part, de casser les agglomérats de MP qui pourraient entraîner des problèmes d'homogénéité du mélange.

Une fois tamisées, les MP sont introduites dans un *Lödige*. Il s'agit d'un mélangeur à cuve fixe : une enceinte cylindrique horizontale est équipée d'un arbre de pales en forme de socs de charrue, montées en spirale [53]. De par la rotation de l'axe, il y a une fluidisation des particules, c'est-à-dire qu'elles vont être mises en suspension dans l'air pour favoriser l'homogénéisation du mélange. Le *Lödige* permet un mélange précis dont la durée est définie dans le dossier d'AMM.

Mouillage – Granulation humide

L'avantage du *Lödige* est qu'il appartient à la famille des mélangeurs – granulateurs. En effet, en plus de sa capacité à mélanger, l'appareil est équipé d'un système permettant l'introduction du liquide de mouillage [53]. Dans le cas de la spécialité X, ce liquide est de l'eau purifiée car le liant est ajouté à l'état sec dans le mélange. Une fois le temps de mélange atteint, l'opérateur ajoute l'eau pesée directement dans le mélange contenu dans le *Lödige*. Le mélange est poursuivi pendant une durée et une pression, définies dans le dossier d'AMM. La durée de granulation est respectée puisqu'elle est définie dans le dossier d'AMM. Le plus souvent, il s'agit d'une fourchette de temps laissant la durée nécessaire à l'obtention d'un grain suffisamment cohésif et homogène à l'appréciation de l'opérateur. Pour évaluer la qualité du grain, il se base sur l'intensité consommée par le granulateur, à l'aide d'un ampèremètre. Cet appareil

permet de mesurer la puissance mécanique qu'oppose le grain à la rotation de l'axe. C'est pour cette raison que lors de l'étape de granulation du lot de validation, avec le nouvel excipient à l'amidon, une minute supplémentaire a été nécessaire à l'obtention d'un grain optimal.

Séchage du grain

Grâce à la gravité, le grain humide est soutiré du *Lödige* et est réparti sur des plateaux. Ces derniers sont ensuite placés dans une étuve ventilée à une température contrôlée et pendant un temps défini dans le dossier d'AMM, de façon à obtenir une humidité résiduelle du grain conforme aux spécifications définies dans le dossier d'AMM (entre 0,8 et 1,8 %). Actuellement, lors du développement de nouveaux produits et de procédés, cette méthode est abandonnée au profit du séchage en lit d'air fluidisé. En effet, deux principaux problèmes se posent avec ce type de séchage convectif :

- La disposition des plateaux dans l'étuve doit être optimale de sorte à ce que la circulation de l'air soit homogène dans l'ensemble du volume de l'équipement. Cela permet aux plateaux d'être séchés uniformément quel que soit leur emplacement [55] ;
- L'apport de chaleur est surfacique entraînant, parfois, un phénomène de croûtage [56]. Le grain est alors épais et le séchage non homogène. Pour éviter ce problème, certains produits peuvent être remués manuellement, à l'aide d'une pelle, à intervalle régulier.

Calibrage du grain sec

Dans la majorité des procédés de fabrication des médicaments, une étape de calibrage est décrite dans le dossier d'AMM. Elle a pour but de casser les éventuels agglomérats de particules et d'homogénéiser le grain sec. Cette étape consiste à faire passer le grain au travers d'un tamis dont l'ouverture de maille et la vitesse de rotation sont précisées dans le dossier d'AMM.

Mélange final

Une fois calibré, le grain sec est de nouveau transféré manuellement dans le *Lödige*. Les excipients de la phase externe non modifiés et préalablement tamisés, y sont également ajoutés. Les étapes de mélange et de granulation sont réalisées dans un seul et même équipement : le *Lödige*. En effet, le produit X étant composé d'une SA

très salissante, toutes les étapes de fabrication sont réalisées dans un atelier dédié. Il n'y a qu'un seul équipement pour les phases de mélange à sec et de granulation. Cela permet d'optimiser le temps de nettoyage. Le grain sec et la phase externe sont mélangés avant d'être soutirés par gravité et placés dans un mini-container.

Compression

Le mélange final obtenu à l'étape précédente est comprimé sur une machine à compri-mer rotative équipée de poinçons adéquats. La presse doit être réglée par les opérateurs de façon à obtenir des comprimés conformes aux spécifications suivantes :

- Masse moyenne ;
- Dureté.

Ce sont des contrôles dont les normes sont définies dans le dossier d'AMM. Cependant, afin d'avoir une qualité optimale, le fabricant applique, si possible, des spécifications plus strictes (par exemple, la spécification de la masse moyenne décrite dans le dossier d'AMM est +/- 5 % ; le fabricant applique une spécification à +/- 3 %).

Les noyaux peuvent ensuite être enrobés (figure 6 – page 87). Il s'agit d'un procédé d'enrobage (la dragéification) et non de pelliculage : la masse d'enrobage est quasiment identique à celle du noyau lui-même. Cette étape, en plus de celle du séchage en étuve, montre que le procédé de fabrication est issu d'un développement ancien. L'enrobage est réalisé dans une turbine, par dépôts successifs, au moyen de sirops – en alternance avec des phases de séchage – de plusieurs couches de saccharose avec des charges telles que du talc et/ou de la gomme arabique. Il s'agit d'une dragéification qui est une méthode d'enrobage. L'intérêt de cette technique est, dans le cas de la spécialité X, de masquer le goût amer de la SA.

Montage

Préparation de la suspension de montage

La suspension préparée pour l'étape de montage est un sirop de sucre. Elle est préparée à haute température puis maintenue à une température plus faible, sous agitation pendant la durée du montage.

Montage

Une fois la suspension de montage préparée, les noyaux sont placés dans une turbine d'enrobage Dumoulin. Cet équipement est composé d'une cuve cylindrique avec des pales de brassage, d'un système de pulvérisation et d'une armoire de commande électronique.

Les opérateurs procèdent ensuite aux étapes de montage qui vont permettre l'obtention de l'épaisseur souhaitée. Il s'agit d'un travail en discontinu où un sirop de sucre est pulvérisé sur les noyaux, en alternance avec des périodes de séchage. La succession des couches de sucre donne une couleur blanchâtre aux noyaux (figure 6 – page 87).

Lissage

Préparation de la suspension de lissage

Dans la cuve de cuisson, une suspension de sucre dilué est préparée à haute température puis laissée à une température plus basse, sous agitation.

Lissage

Les opérateurs réalisent ensuite les opérations de lissage. Grâce à une pompe péristaltique, la suspension préparée à l'étape précédente est pulvérisée sur les comprimés. Le but est d'obtenir des comprimés enrobés moins rugueux de façon à ce qu'ils ne collent pas les uns aux autres.

Coloration

Préparation de la suspension de coloration

La suspension de coloration est préparée dans la cuve de cuisson, sous agitation. Deux cycles avant la fin de l'étape de lissage, la suspension de coloration est ajoutée aux restes de la suspension de lissage. Cela permet d'amorcer le système de pompage et ainsi enchaîner les étapes de lissage et de coloration.

Coloration

Puis, les étapes de coloration sont réalisées pour donner une couleur particulière aux comprimés. Dans le cas du produit X, la coloration du comprimé enrobé est la même que celle de la SA (couleur orange – figure 6 – page 87). Cette étape est facultative et n'est pas présente dans tous les procédés de fabrication des comprimés enrobés.

Séchage

Ensuite, les comprimés enrobés sont séchés dans la turbine en rotation alternée c'est-à-dire que la turbine alterne le sens de rotation du tambour à des intervalles réguliers pour éviter que les comprimés ne se collent les uns aux autres. La température et la durée sont définies dans le dossier d'AMM.

Polissage

La dernière étape de l'enrobage est l'étape de polissage qui consiste à saupoudrer, manuellement, une quantité de cire sur les comprimés enrobés. L'objectif est de rendre les comprimés brillants et de les protéger contre l'eau [57] (figure 6 – page 87). En fin de polissage, un contrôle d'aspect est réalisé sur un nombre donné de comprimés. L'inconvénient de cette technique est sa durée. En effet, selon l'épaisseur de la couche de sucre, un certain nombre de cycles doit être réalisé ; en alternance avec des temps de séchage. La fabrication peut alors s'étendre jusqu'à cinq jours.

Noyaux en sortie de compression.



Noyaux à l'issue de l'étape de montage.



Comprimés après coloration.



Comprimés enrobés à la fin du processus d'enrobage.



Figure 6 : Planche de photographies des comprimés de la spécialité X à différents étapes du procédé.

Conditionnement

In fine, les comprimés enrobés sont conditionnés en blister aluminium – PolyChlorure de Vinyle (PVC). Le PVC est le matériau le plus utilisé pour le conditionnement primaire des médicaments car il est inerte, transparent et possède de bonnes propriétés élastiques permettant de l'étirer sans rupture [58]. En effet, la formation du blister se fait par chauffage du PVC qui prend ainsi la forme des alvéoles de la pièce de format. Les comprimés enrobés vrac sont disposés automatiquement dans les emplacements prévus ; puis, l'aluminium est scellé sur le PVC. Enfin, les blisters sont découpés de façon à avoir trente comprimés enrobés par plaquette.

La dernière étape du procédé de fabrication est le conditionnement secondaire : deux blisters sont placés dans un étui avec une notice. Une imprimante permet d'apposer les mentions obligatoires tels que le numéro de lot et la date de péremption ; et le code *Data Matrix*. En effet, le produit étant destiné au marché français, il doit impérativement être sérialisé. Depuis la directive européenne du 9 février 2019, la sérialisation est devenue obligatoire afin de renforcer la lutte contre les médicaments falsifiés. Cette démarche consiste à l'attribution d'un identifiant unique pour chaque étui de médicament produit. Celui-ci se traduit par un code *Data Matrix* – comportant plusieurs mentions propres à chaque lot et plusieurs mentions variables – de façon à identifier tous les étuis présents sur le territoire français. Associé à cela, les étuis doivent être fermés par un dispositif anti-effraction appelé « *Tamper evident* ».

Enfin, après un contrôle pondéral, la mise en carton conclut le cycle de vie du produit X au sein de l'entreprise du fabricant.

Une fois la fabrication terminée, les dossiers de lots sont vérifiés par le service Assurance Qualité et les lots peuvent être certifiés par le Pharmacien Responsable afin d'être envoyés au client.

2. Étapes préliminaires à la production du lot de validation

2.1. Rédaction des documents

2.1.1. Contrôle des changements

Le contrôle du changement (*change control*) est le premier document à être rédigé à chaque changement. Sa rédaction permet d'analyser l'impact potentiel de la modification auprès des services de l'entreprise et aussi d'établir un plan d'action. Il s'agit d'une disposition permettant « *l'évaluation des changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit [...] la validation, le statut réglementaire [...] afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé* » (point **11.4**) [6]. C'est le paragraphe 11 – Contrôle des changements – figurant dans l'annexe 15 des BPF qui régit l'utilisation du *change control*. Il prévoit, entre autres, la production en quantité suffisante de données « pour confirmer la réussite dudit changement » (point **11.7**) [6].

De même, dans ses *guidelines*, l'ICH Q9 définit le management du risque qualité comme étant une partie importante de l'étude et de la maîtrise des risques suite à la mise en place d'un changement [33]. La gestion des changements renvoie au *change control* qui désigne :

- Un outil efficace pour évaluer l'impact des changements sur les installations, les équipements, les processus de fabrication et, in fine, sur le produit fini ;
- Une aide pour déterminer les actions appropriées et nécessaires à l'implémentation du changement.

L'outil de référence pour déterminer l'ensemble des problèmes que pourrait engendrer la modification étudiée est le diagramme d'Ishikawa. Il va servir de base pour évaluer les impacts et en déduire les actions à mettre en place. Ce diagramme est, le plus souvent, représenté sous la forme d'un diagramme en arêtes de poisson (figure 7).

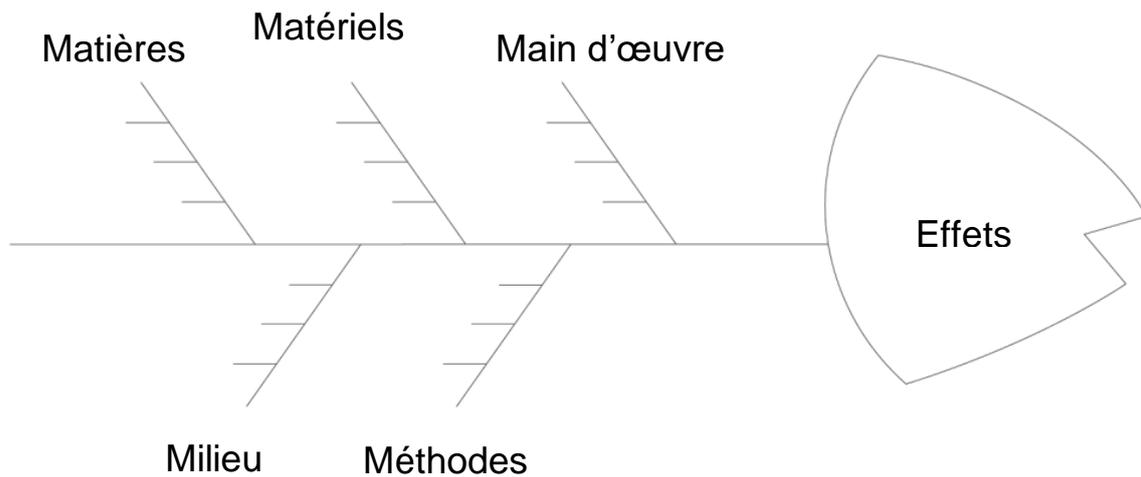


Figure 7 : Diagramme d'Ishikawa.

Également appelée « Méthode des 5M », cet outil permet de présenter de façon claire toutes les causes qui pourraient avoir un effet sur la qualité du PF. Comme le montre la figure 8 présentée ci-dessous, chaque M renvoie à une famille de causes qu'il est alors facile d'analyser.



Figure 8 : Méthode des 5M.

Une fois le document *change control* validé par toutes les parties et avant de réaliser l'exercice sur le terrain, un protocole de validation a dû être rédigé.

2.1.2. Protocole de validation

D'une manière générale, ce protocole définit l'ensemble des opérations de production du lot de validation ainsi que l'ensemble des analyses qui seront effectuées dans le cadre de la validation du procédé.

Il a pour but de :

- Placer le contexte et les objectifs de la validation ;
- Définir :
 - Le procédé de fabrication ainsi que les paramètres qui seront appliqués au(x) lot(s) de validation ;
 - Les IPC qui sont réalisés par les opérateurs lors du procédé. Ils sont mentionnés dans l'AMM et repris dans le dossier de lot ;
 - Le plan de validation qui regroupe les analyses (différentes des analyses à libération) nécessaire à la validation. Ce plan est défini, entre autres, à l'aide de *guidelines* réglementaires dans lesquelles figurent tous les éléments à fournir pour le dépôt de la variation.

A l'issue de la validation, le procédé sera considéré comme validé si les IPC, les analyses du plan de validation et les analyses à libération sont conformes aux spécifications du dossier d'AMM ou de la PE.

Le plus souvent, ces résultats sont comparés aux données issues des exercices de validation précédents ainsi qu'aux données disponibles dans les Revues Qualité Produit (*Product Quality Review* – PQR).

Les exercices de validation de la spécialité X étant anciennes, nous avons proposé de réaliser les analyses sur trois autres lots, contenant l'excipient à la silice, issus de la même campagne que le lot de validation (excipient à l'amidon). Cela nous a permis d'avoir des données de comparaison plus récentes.

2.2. Réalisation d'analyses préliminaires

2.2.1. Exécution d'un essai sur paillasse

Avant de passer à la fabrication du lot, un essai paillasse a été réalisé. Il s'agit de simuler une granulation humide manuellement de façon à comparer le comportement des deux MP et ainsi d'anticiper les problèmes qui pourraient être rencontrés lors des étapes de granulation, de compression et d'enrobage.

La MP d'origine contenait une très faible quantité de silice (entre 0,15 et 0,30 %) alors que le nouvel excipient est composé à hauteur de 3 % d'amidon.

Il se pourrait que l'amidon, en plus grande quantité, absorbe davantage d'eau purifiée nécessaire à la granulation. Il faudrait alors ajouter plus de liquide de mouillage pour permettre l'obtention d'un grain cohésif et homogène.

Cet essai paillasse a confirmé ce point puisque nous avons dû ajouter de l'eau purifiée (1 % de la formulation noyau) pour obtenir un grain conforme. Nous savions donc que c'était un paramètre à surveiller voire à adapter lors de la fabrication du lot de validation. Cependant, il n'était pas nécessaire d'ajouter une quantité plus grande de liquide de mouillage dès le début du procédé car les équipements industriels possèdent une force plus importante pouvant donner un résultat conforme sans ajout supplémentaire d'eau purifiée.

Excipient à la silice



Excipient à l'amidon



Figure 9 : Photographies du grain obtenu après une granulation manuelle.

Ces deux photographies montrent la différence de texture entre les deux grains humides : le grain composé de l'excipient à l'amidon est moins cohésif que l'autre (figure 9). Il est à noter également une couleur légèrement plus foncée pour le grain avec l'excipient à l'amidon.

2.2.2. Exécution d'analyses pharmacotechniques en laboratoire

Par ailleurs, des analyses pharmacotechniques ont été réalisées par le laboratoire de contrôle afin de caractériser l'aptitude à l'écoulement et à la compression du nouvel excipient à l'amidon.

Granulométrie

Il était important d'étudier la granulométrie de la MP. En effet, ce paramètre peut influencer l'homogénéité du mélange des MP de la phase interne. Cependant, la répartition granulométrique n'a pas été ré-analysée étant donné qu'elle était fournie dans les certificats d'analyse du fabricant. De plus, la taille des particules est tellement faible que l'analyse aurait dû être menée au laser (et non au tamis puisque les poudres ayant une taille inférieure à 90 µm sont cohésives), méthode qui est sous-traitée. D'après les données fournisseur, la répartition granulométrique des deux excipients est similaire : de 70 à 100 µm. Une analyse microscopique de la taille et de la forme des particules des deux MP aurait pu être réalisée pour s'assurer de leur similitude.

Écoulement et volume apparent

La granulométrie d'une MP influence son comportement à l'écoulement et son volume apparent. C'est pour cette raison que ces deux analyses ont été réalisées en laboratoire, afin d'évaluer l'impact possible du changement de l'excipient sur les paramètres de fabrication et les propriétés pharmacotechniques de la spécialité X.

Afin d'obtenir, *in fine*, un noyau conforme, deux qualités essentielles sont attendues sur le mélange final :

- **La coulabilité** : le remplissage de la chambre de compression est volumétrique. Il faut donc que la poudre s'écoule de façon régulière dans la trémie pour obtenir des noyaux de masse et de teneur en SA uniformes ;
- **La compressibilité** : les particules composant le mélange final doivent se réarranger rapidement pour être comprimées et donner un noyau.

Ces propriétés sont étudiées via les tests de l'écoulement et du volume apparent (ou tassement) :

- **Test de l'écoulement** : mesure du temps que met l'échantillon de poudre ou de grain pour s'écouler d'un entonnoir normé, exprimé en secondes rapportées à un échantillon de 100 grammes [59] ;
- **Test du volume apparent** : mesure du volume de poudre ou de grain dans une éprouvette graduée normée avant et après un nombre défini de tassements, exprimé en mL [60].

Ces deux tests, entre autres, sont référencés à la PE. Le laboratoire se base donc sur ces textes européens opposables pour mener à bien les expérimentations, dans des conditions standardisées.

L'excipient qui va être modifié dans la spécialité X représente 12 % de la formulation du noyau d'où l'intérêt d'étudier son comportement. La nouvelle MP pourrait, possiblement, imposer ses propriétés physico-chimiques à l'ensemble du mélange et ainsi influencer, entre autres, l'étape de compression. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Comparatif des résultats aux tests d'écoulement et de tassement.

		Excipient à la silice	Excipient amylicé
Écoulement (P.E. 2.9.16)	Masse (g)	102,53	105,16
	Essai 1 (s)	∞	∞
	Essai 2 (s)	∞	∞
	Essai 3 (s)	∞	∞
Volume apparent (P.E. 2.9.34)	Masse (g)	100,20 g	101,56
	V ₀ (mL)	152	176
	V ₁₀ (mL)	142	168
	V ₅₀₀ (mL)	104	114
	V ₁₂₅₀ (mL)	100	112
	V ₂₅₀₀ (mL)	98	110
	V ₁₀ – V ₂₅₀₀ (mL)	44	58
	Densité vrac (g/mL)	0,66	0,58
	Densité tassée (g/mL)	1,02	0,92
	Indice de Hausner	1,55	1,60
	Indice de Carr	36	38
	Aptitude à l'écoulement	Très médiocre	Extrêmement médiocre

Étant donné les différences de composition entre les deux matières (contenant 0,30 % de silice *versus* contenant 3 % d'amidon), il était important d'évaluer l'écoulement de celles-ci (monographie 2.9.16 – X^{ème} édition de la PE [59]). Ce test est destiné à déterminer l'aptitude des solides divisés (c'est-à-dire poudres, granulés ...) à s'écouler verticalement ; comme ils le feraient dans une trémie d'alimentation d'une presse à comprimer. L'aptitude à l'écoulement est exprimée en secondes par rapport à un échantillon de 100 grammes. La limite fixée est inférieure à 10 secondes. Ici, quelque soit l'excipient, il n'y a pas d'écoulement libre. Autrement dit, la totalité de l'échantillon ne s'écoule pas (tableau 4). Il n'y a donc pas de changement entre l'ancien et le nouvel excipient.

La deuxième analyse qui a été menée est la masse volumique vrac et la masse volumique après tassement (monographie 2.9.34 – X^{ème} édition de la PE [60]). Le

tassement permet d'évaluer les interactions particulières de la poudre et leur importance (ce qui traduit la compressibilité). Alors que, la comparaison entre les deux masses volumiques (avant et après tassement) permet de déterminer la coulabilité de la poudre ou du grain par le biais d'indicateurs que sont l'indice de Carr et l'indice de Hausner (tableau 5).

Tableau 5 : Formule de l'indice de Carr et formule de l'indice de Hausner [60].

Indice de Carr	Indice de Hausner
<p>Indice de compressibilité</p> $= \frac{100 (V_0 - V_f)}{V_0}$	<p><i>Indice de Hausner</i> = $\frac{V_0}{V_f}$</p>
<p>Avec V_0 : le volume apparent avant tassement et V_f : le volume final après tassement</p>	

A partir de ces indices, la monographie 2.9.36 de la PE [61] permet de définir l'aptitude à l'écoulement des MP. L'interprétation des résultats obtenus pour les indices de Carr et de Hausner se fait à l'aide du tableau 6.

Tableau 6 : Échelle d'aptitude à l'écoulement [56].

Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1 – 10	Excellente	1,00 – 1,11
11 – 15	Bonne	1,12 – 1,18
16 – 20	Assez bonne	1,19 – 1,25
21 – 25	Passable	1,26 – 1,34
26 – 31	Médiocre	1,35 – 1,45
32 – 37	Très médiocre	1,46 – 1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

Au regard des indices de Carr et de Hausner, l'aptitude à l'écoulement est légèrement supérieure pour la MP à base de silice mais reste tout de même dans des grandeurs identiques.

Teneur en eau

Enfin, la dernière analyse réalisée portait sur la teneur en eau de chaque MP par la technique Karl Fischer dont le principe est le suivant : le réactif de Karl Fischer est composé de diiode et de dioxyde de soufre [62]. En présence d'eau, le diiode est réduit par le dioxyde de soufre [62]. Ensuite, l'échantillon est analysé en spectrophotométrie : l'absorption à une longueur d'onde donnée est alors proportionnelle à la quantité de diiode réduit et donc à la quantité d'eau initialement présente dans le prélèvement.

Une teneur en eau différente entre les deux excipients pourrait avoir un impact sur les paramètres de granulation et sur les IPC tels que la désagrégation. Les résultats ont montré que la teneur en eau est comparable entre les deux excipients.

Ces analyses préliminaires ont été réalisées avant la fabrication du lot de validation et nous ont permis d'obtenir de précieuses informations sur le comportement du produit lors de l'étape de granulation notamment.

Une fois la fabrication réalisée, les dossiers de lot ont été vérifiés par l'assurance qualité et le rapport de validation a pu être rédigé.

3. Rapport de validation

L'objectif du rapport est de décrire le procédé de production tel qu'il a été appliqué, d'analyser les résultats obtenus et de conclure sur le résultat de la validation.

Lors de la fabrication du lot de validation de la spécialité X, la formule et le procédé de fabrication ont été respectés à l'exception :

- Du temps de granulation qui a été augmenté d'une minute afin d'obtenir un grain cohésif et homogène ;
- De la durée de séchage du grain humide en étuve qui a été allongée de façon à avoir une humidité résiduelle du grain conforme aux spécifications de l'AMM.

3.1. Résultats des IPC

Masse moyenne

Après les étapes en amont du procédé de fabrication (granulation, séchage et lubrification), le mélange final est comprimé sur une presse à compri-mer Courtoy. Il s'agit d'un équipement automatique ; c'est-à-dire que les opérateurs effectuent les réglages, réalisent les IPC du début de production pour affiner les paramètres et laissent tourner la machine en automatique via le principe de contrôle du MIS (qui est le système automate de la presse à compri-mer). Cette presse est équipée d'un système de contrôle de l'épaisseur, basé sur la mesure du déplacement lors de la phase de pré-compression. En effet, lors de cette étape nécessaire au réarrangement des particules, la force appliquée pour obtenir un « pré-comprimé » est constante et se nomme la force de pré-compression (en daN). Ainsi, la presse à compri-mer connaît la hauteur de ce « pré-comprimé » permettant d'avoir *in fine* un noyau avec la masse cible et ce, à force constante connue [63]. C'est cette force de pré-compression qui est suivie par la machine. Le système MIS se base sur cette mesure pour savoir si un comprimé est conforme ou s'il doit être éjecté ; ou si une correction de masse doit être initiée (figure 10).

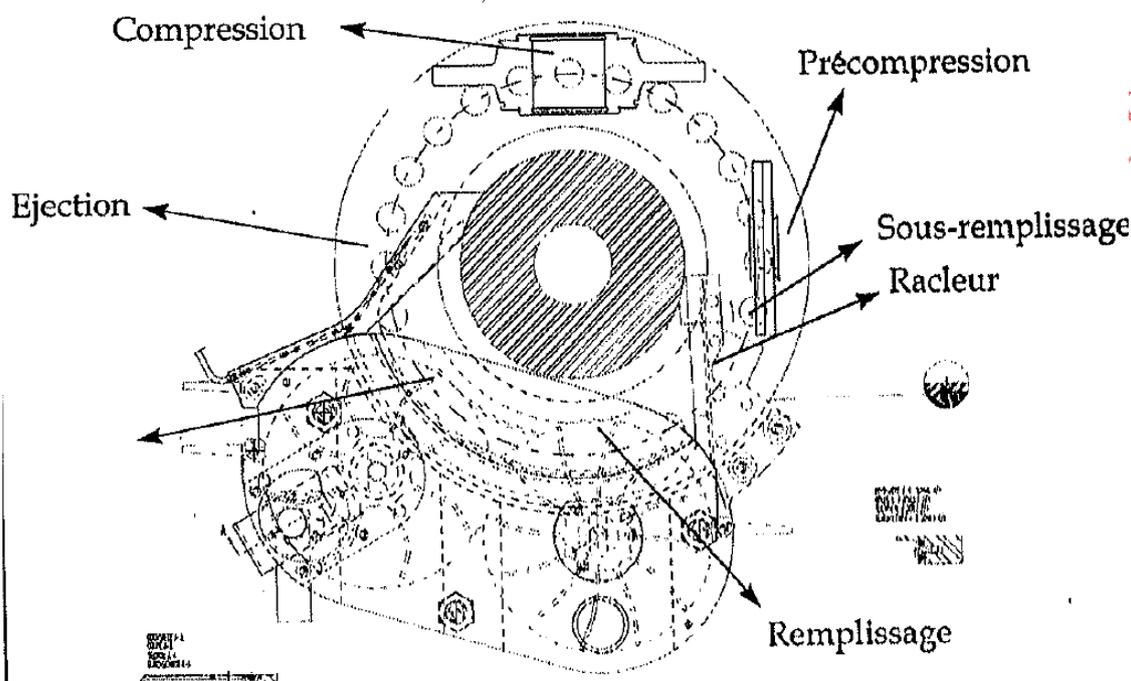


Figure 10 : Schéma explicatif du cycle de rotation de la presse [63].

Une fois l'équipement réglé, la production en mode automatique peut être lancée. Un contrôle de masse est réalisé, par la centrale de pesée, à intervalle régulier (toutes les trente minutes). Cela permet de modifier, si besoin, automatiquement les paramètres machine pour compenser les variations de densité du mélange près à être comprimé. En cours de production, à des intervalles de temps réguliers, la centrale de pesée prend un échantillon de vingt unités dont elle calcule la masse moyenne. Cette valeur obtenue permet à la presse d'ajuster la profondeur de remplissage de la matrice de sorte à ce que la masse des comprimés puisse être réajustée en conséquence. En fin de compression, un rapport est imprimé. Il présente, entre autres, la masse moyenne de l'ensemble des contrôles effectués, l'uniformité de masse ainsi que les valeurs individuelles à chaque temps de contrôle. Le rapport édité permet l'obtention des résultats ci-dessous (figure 11).

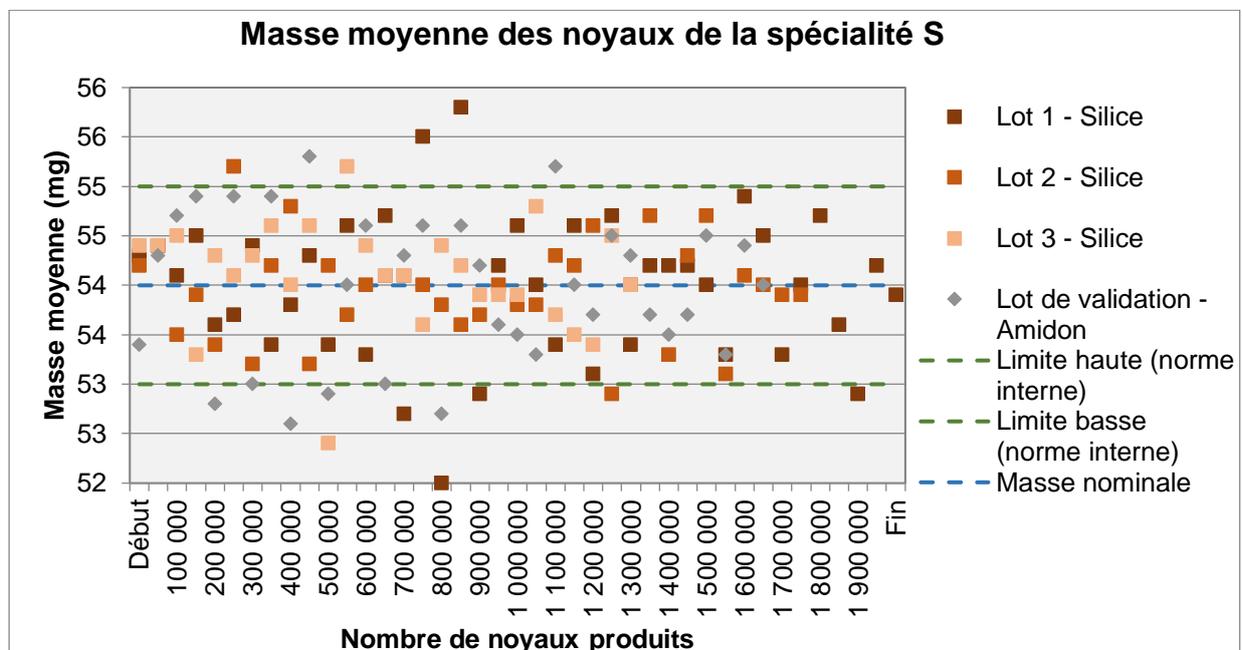


Figure 11 : Masse moyenne des noyaux X.

Certaines masses moyennes obtenues en cours de compression sur le lot de validation (excipient à l'amidon) sont non conformes (c'est-à-dire en dehors des spécifications). Cependant, les masses individuelles des contrôles en question sont conformes. De plus, la masse moyenne et les masses individuelles du lot sont conformes. Ces écarts n'ont donc aucun impact sur le lot de validation. Ces résultats permettent de conclure que le changement de l'excipient à base de silice par une MP à base d'amidon n'impacte pas la masse moyenne des noyaux.

Dureté

Pour permettre le réglage de la machine, en plus de la masse moyenne, les opérateurs s'intéressent à la dureté (en kp) sur un SOTAX. Seules les valeurs de début de production sont reportées dans le dossier de lot (tableau 7). La dureté doit être comprise entre 2,00 et 5,00 kp pour respecter les spécifications déposées dans le dossier d'AMM.

Tableau 7 : Récapitulatif des valeurs de dureté obtenues pour chaque lot de la validation.

		Excipient à la silice			Excipient à l'amidon
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot de validation
Dureté moyenne (kp)		4,10	3,42	3,84	3,70
Dureté individuelle	Mini	4,00	3,00	3,20	3,20
	Maxi	5,50	3,70	4,20	4,10

Le remplacement de l'excipient dans la formulation du noyau n'impacte pas la dureté de ces derniers. A noter tout de même une dureté moyenne légèrement plus élevée pour le lot 1.

Ces deux paramètres (masse moyenne et dureté) sont importants à suivre lors du changement de l'excipient car :

- Une modification de la masse moyenne entraînerait, en plus d'avoir des comprimés non conformes, des problèmes d'uniformité de teneur. En effet, la SA se trouvant en grande quantité dans la formulation, une masse individuelle plus faible pourrait entraîner des variations de teneur en substance active ;
- Une modification de la dureté influencerait le comportement du noyau lors de la désagrégation.

Les données issues de la fabrication permettent de tirer une première conclusion : le remplacement de l'excipient à la silice par celui à l'amidon influence peu la qualité du noyau obtenu. Celle-ci reste à confirmer par l'analyse des résultats du plan de validation contenant des tests supplémentaires autres que ceux réalisés en routine et à libération.

3.2. Résultats du plan de validation

Écoulement et volume apparent du mélange final

L'étude de l'écoulement et du volume apparent est importante pour en déduire la bonne coulabilité ou non du mélange lubrifié dans la trémie. C'est l'une des conditions *sine qua non* à l'obtention d'un noyau conforme aux spécifications. Le tableau présenté ci-dessous reprend les résultats obtenus sur le mélange final (tableau 8).

Tableau 8 : Résultats des tests d'écoulement et de tassement.

		Excipient à la silice	Excipient à l'amidon
		Lot 3	Lot de validation
Écoulement (P.E. 2.9.16)	Masse (g)	99,30	102,64
	Essai 1 (s)	4,18	4,37
	Essai 2 (s)	4,23	4,20
	Essai 3 (s)	3,98	4,31
Volume apparent (P.E. 2.9.34)	Masse (g)	99,93	100,71
	V ₀ (mL)	134	138
	V ₁₀ (mL)	122	126
	V ₅₀₀ (mL)	112	114
	V ₁₂₅₀ (mL)	112	112
	V ₂₅₀₀ (mL)	112	112
	V ₁₀ – V ₂₅₀₀ (mL)	10	14
	Densité vrac (g/mL)	0,75	0,73
	Densité tassée (g/mL)	0,89	0,90
	Indice de Hausner	1,20	1,23
	Indice de Carr	16	19
	Aptitude à l'écoulement	Assez bonne	Assez bonne

Indépendamment les uns des autres, les résultats montrent que le mélange et la lubrification ont permis d'améliorer nettement l'aptitude à l'écoulement du grain puisqu'au regard des indices de Carr et de Hausner, l'écoulement est assez bon. Cela se traduit également par un écoulement libre du mélange. Ce résultat est comparable

entre les deux lots ce qui permet d'établir la conclusion suivante : le remplacement de l'excipient à la silice par celui à l'amidon n'influence pas la coulabilité du mélange lubrifié.

Granulométrie du mélange lubrifié

La répartition granulométrique a été analysée selon la méthode des tamis (monographie 2.9.12 – X^{ème} édition de la PE [64]). Les résultats obtenus pour le lot à la silice et pour celui à l'amidon suivent une courbe de Gauss (figure 12).

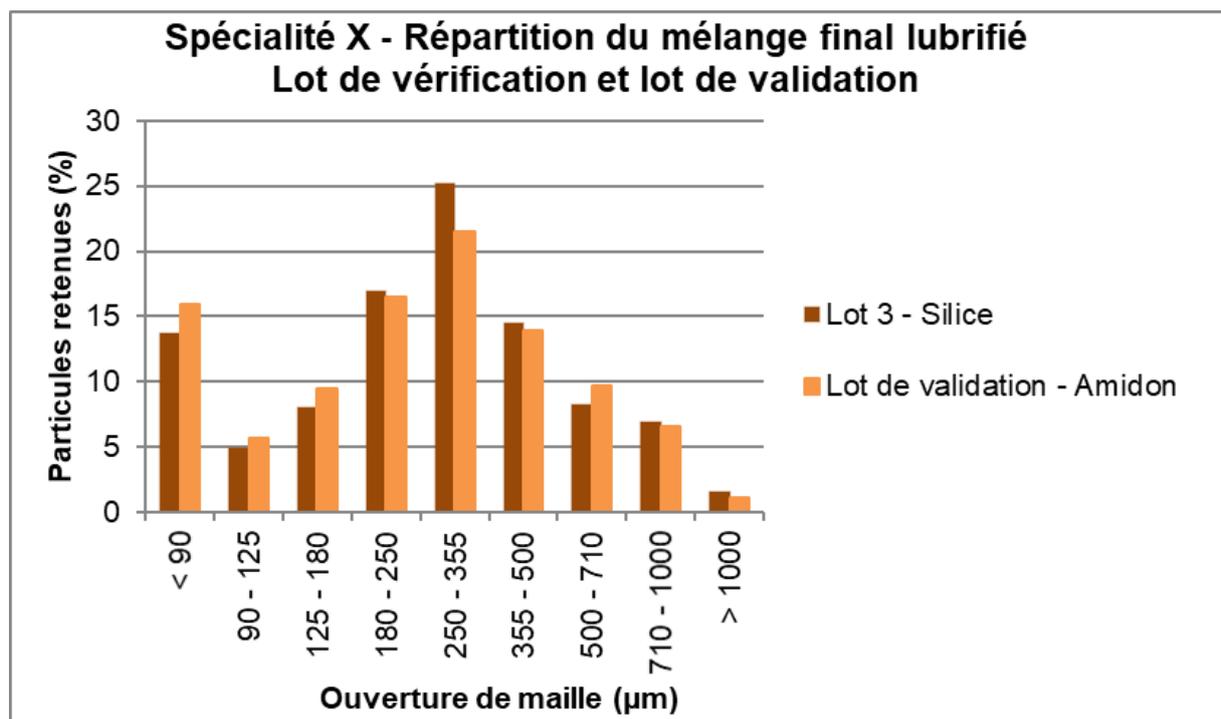


Figure 12 : Histogramme présentant la distribution granulométrique des particules du mélange final.

La proportion de particules est similaire quel que soit l'excipient mis en œuvre dans le lot de production de la spécialité X. Ces résultats permettent de prédire un comportement similaire lors de la poursuite du processus de fabrication.

Friabilité des noyaux

Le test de friabilité consiste à vérifier la perte de masse d'un noyau après rotation dans un tambour à une vitesse définie (monographie 2.9.7. – X^{ème} édition de la PE [65]). Cela permet de s'assurer que les comprimés non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées sous l'effet

de toutes les manipulations à venir (enrobage, conditionnement, transport ...) (tableau 9).

Tableau 9 : Comparaison des résultats de la friabilité moyenne.

	Excipient à la silice	Excipient amylicé
	Lot 3	Lot de validation
Friabilité moyenne (%)	0,28 %	0,28 %

La masse moyenne des noyaux étant inférieure à 650 mg, les essais ont été réalisés sur 6,5 g équivalent à cent vingt et un noyaux de la spécialité X, comme indiqué dans la méthode de la PE. Les résultats obtenus présentés dans le tableau 9 montrent une friabilité moyenne identique quel que soit l'excipient utilisé dans la formulation du noyau. Aussi, celle-ci est conforme à la spécification de la PE qui fixe une friabilité maximale à 1,0 %. Le tableau ne présente que les résultats du lot 3 car il n'existe pas de données pour les lots de vérification 1 et 2. Suite à une erreur de prélèvement, le nombre de noyaux nécessaire à l'obtention de la masse requise pour l'essai de friabilité n'était pas suffisant.

Épaisseur des noyaux

La vérification de l'épaisseur des comprimés ne fait pas partie des essais exigés par la PE. Cependant, elle reste intéressante lors de la validation du procédé car elle permet de s'assurer de la reproductibilité inter-lot traduisant une maîtrise du procédé de fabrication des noyaux. L'épaisseur étant un des paramètres spécifiques à chaque spécialité pharmaceutique, le contrôle se fait en vérifiant la conformité des valeurs mesurées aux normes de dimensions fixées dans le dossier d'AMM. Dans le cas de la spécialité X, aucune donnée n'est indiquée par le laboratoire titulaire. Cette vérification a été faite dans le but de fournir des informations sur le comportement du mélange en compression. Les résultats figurent dans le tableau 10.

Tableau 10 : Comparaison des résultats de l'épaisseur moyenne.

		Excipient à la silice			Excipient à l'amidon
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot de validation
Épaisseur moyenne (mm)		2,913	2,932	2,932	2,921
Épaisseur individuelle	Mini	2,863	2,888	2,862	2,873
	Maxi	2,968	3,014	3,056	2,965

Le remplacement de l'excipient à la silice par celui à l'amidon n'influence pas l'épaisseur moyenne des noyaux puisque les résultats obtenus sont comparables entre les lots de vérification mis en œuvre avec de la silice et le lot de validation (excipient à l'amidon).

Les résultats des contrôles précédents étaient comparables entre les lots ce qui laisse présager une désagrégation conforme et similaire quel que soit l'excipient utilisé dans la formulation.

Désagrégation des noyaux

Tableau 11 : Comparaison des résultats du temps de désagrégation maximal.

		Excipient à la silice			Excipient à l'amidon
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot de validation
Temps maximal de désagrégation (min) - Début de compression		11,45	13,83	7,32	7,85
Temps maximal de désagrégation (min) - Fin de compression		28,08	18,25	19,60	21,38

Le tableau 11 récapitule les temps maximaux de désagrégation obtenus pour les noyaux de spécialité X. Le test de désagrégation sert à :

- Déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger dans un milieu liquide ;

- S'assurer que la vitesse de désagrégation ne constitue pas un facteur limitant de la dissolution de la SA contenue.

Cet essai a été réalisé selon la monographie 2.9.1 – X^{ème} édition de la PE [66] – dans une eau chauffée à 37° C avec emploi de disques pour faciliter l'immersion des noyaux dans l'eau. Les temps obtenus sont comparables entre eux à l'exception du lot 1 qui présente un temps maximal de désagrégation des noyaux issus de la fin de la compression légèrement supérieur aux autres. Cela peut s'expliquer par le fait que ce même lot présentait déjà une dureté moyenne supérieure à celle des autres lots. Cependant, les résultats restent conformes aux spécifications fixées par le dossier d'AMM à trente minutes maximum.

Uniformité des préparations unidoses

Selon la PE, monographie 2.9.40 [67], l'essai d'uniformité des préparations unidoses permet de vérifier la quantité de SA contenue dans dix unités afin de vérifier que les teneurs individuelles sont conformes aux spécifications établies. Il est important que les comprimés contiennent une concentration semblable pour assurer au patient une dose constante. L'uniformité peut être démontrée par deux méthodes différentes en fonction de la forme pharmaceutique, du type, de la quantité et de la proportion de SA :

- La variation de masse où la teneur en SA est calculée à partir de la masse de dix unités pesées individuellement ;
- L'uniformité de teneur où dix unités sont dosées individuellement.

Il ne s'agit pas d'IPC mais d'analyses effectuées par le laboratoire. Dans le cas de la spécialité X, c'est l'uniformité de teneur qui a été privilégiée plutôt qu'une teneur moyenne (tableau 12). En effet, il est coutume de réaliser cet essai sur tous les lots de validation et ce malgré une teneur en SA élevée dans certaines spécialités. Cela permet d'obtenir des résultats qui seront alors comparables entre les différents lots de validation.

Tableau 12 : Comparaison de l'uniformité des préparations unidoses.

	Excipient à la silice	Excipient à l'amidon
	Lot 3	Lot de validation
Uniformité préparations unidoses – Moyenne (%)	100,26	98,74
VA	5,50	5,80

Les résultats sont comparables quel que soit l'excipient mis en œuvre dans la formulation. Cela signifie que le changement d'excipient n'impacte ni l'homogénéité du mélange final ni son écoulement dans la trémie d'alimentation de la presse à comprimer.

Profil de dissolution des comprimés enrobés

Enfin, le dernier test du plan de validation – et nécessaire au dépôt de la variation – était la réalisation du profil de dissolution des comprimés enrobés. Celui-ci permet de :

- S'assurer que, une fois administrés, les comprimés enrobés libéreront la SA qu'ils contiennent pour la mettre à disposition de l'organisme et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées afin de garantir l'effet thérapeutique souhaité ;
- Déterminer l'aptitude qu'ont les comprimés à laisser passer, dans un milieu déterminé mimant le contenu gastrique ou intestinal, la SA qu'ils contiennent.

Le passage dans le milieu est apprécié par dosage de la SA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à des intervalles de temps définis. Les profils de la spécialité X ont été réalisés en cinq points (0, 60, 90, 120 et 150 minutes). La spécification fixée par l'AMM est de 60 % de SA dans le milieu à $t = 120$ minutes. Les profils de dissolution, représentés par les figures 13 et 14, montrent qu'à $t = 120$ minutes, plus de 60 % de la SA sont dissous dans le milieu utilisé. Donc le changement de l'excipient dans la formulation du noyau n'impacte pas le profil de dissolution de la spécialité X, comprimés enrobés.

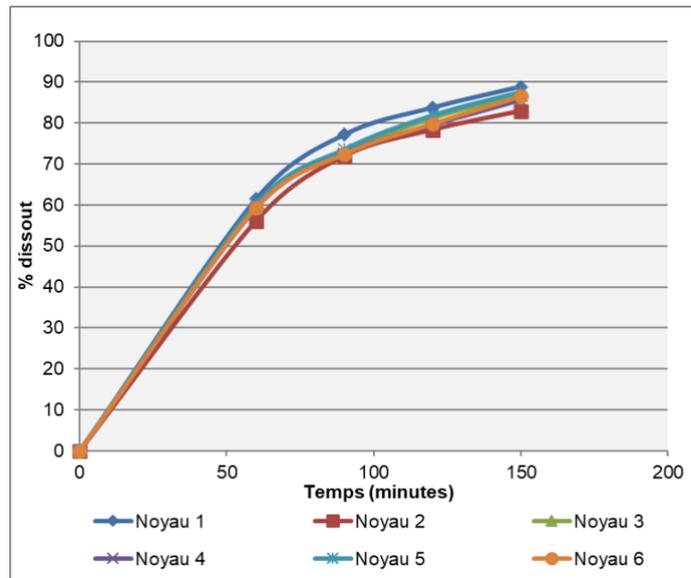


Figure 13 : Profils de dissolution du lot de vérification n°3 (excipient à la silice).

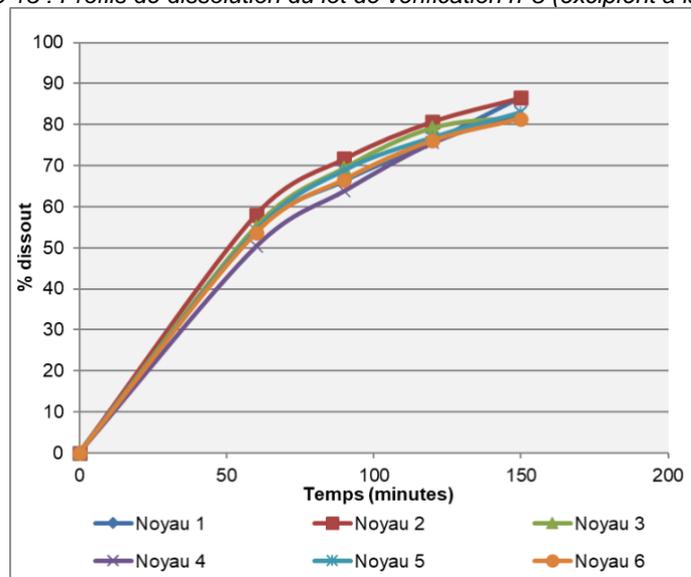


Figure 14 : Profils de dissolution du lot de validation (excipient à l'amidon).

3.3. Résultats à libération des lots

Le dernier type de résultats à faire figurer dans un rapport sont les résultats des contrôles effectués à libération des lots. Certaines analyses ont été dynamisées c'est-à-dire qu'elles ne sont pas réalisées sur tous les lots de PF, comme par exemple :

- L'identification des colorants mis en œuvre dans la solution de coloration : essai réalisé une fois tous les dix lots et au moins une fois par an,
- La microbiologie, la dissolution et le dosage des substances apparentées (tels que les produits de dégradation de la SA) ne sont réalisés que sur les lots de validation.

Les résultats des analyses à libération des lots de vérification (lots 1 à 3) et du lot de validation sont conformes aux spécifications indiquées dans l'AMM et/ou dans la PE. De plus, en comparant les données obtenues avec les PQR du produit X et les autres lots de validation, il est possible d'affirmer que les résultats obtenus lors de ce travail sont dans les tendances des lots de routine.

3.4. Conclusion du rapport

Les analyses à libération et les contrôles en cours de fabrication sont conformes aux spécifications et comparables entre les lots (reproductibilité inter-lot). De plus, les résultats obtenus sont dans les tendances des lots de routine produits avec l'excipient à la silice. Cela montre bien que le changement d'excipient, bien que les teneurs en silice et en amidon soient différentes, n'impacte ni la qualité du noyau ni celle du PF puisque les résultats sont conformes. Cependant, au niveau du procédé de fabrication, il sera nécessaire de suivre l'étape de granulation des prochaines productions. En effet, une minute supplémentaire a été nécessaire afin d'obtenir un grain cohésif et homogène. Il faudra donc s'assurer de la reproductibilité du processus en routine pour adapter les consignes d'ampérage et de durée de granulation présentes dans le dossier de lot et aussi, pourquoi pas, déposer une variation d'AMM pour modifier le temps de granulation. Toutefois, au vu des résultats compilés dans le rapport de validation, le procédé de fabrication de la spécialité X, comprimé enrobé, est validé sous réserve des résultats finaux de stabilité à un mois.

En effet, le changement d'un excipient peut impacter la stabilité du PF. C'est pour cette raison qu'après conditionnement, des échantillons de la spécialité X ont été placés dans des enceintes climatiques. Ces dernières permettent de mimer des conditions atmosphériques définies. Dans le cas de la spécialité X, une stabilité dite « ICH » a été réalisée. Elle porte ce nom car elle est décrite par la guideline ICH Q1 ; dans laquelle les conditions de température et d'humidité à tester sont définies. Concernant la spécialité X, les trois types d'études de stabilité ont été menées [68] :

- Une étude de stabilité de longue durée réalisée sur 12 mois (25°C +/- 2°C et 60 % HR +/- 5 %) ;
- Une étude de stabilité intermédiaire réalisée sur 6 mois (30°C +/- 2°C et 75 % HR +/- 5 %) ;

- Une étude de stabilité accélérée réalisée sur 3 mois (40°C +/- 2°C et 75 % HR +/- 5%).

Les résultats des analyses après un mois de conservation étaient requis pour déposer la demande de variation. Lors de ces premières analyses, le PF satisfaisait les spécifications une fois conservé à 25°C et à 30°C. Cependant, il n'était plus conforme lorsqu'il était placé un mois à 40°C. Cette remarque n'a pas posé problème lors du dépôt de la variation car la spécialité X est soumise à une restriction de conservation : « A conserver à une température inférieure à 25°C ».

C'est grâce à ce raisonnement – allant de la rédaction des documents à la réalisation du lot de validation – que la demande de variation a pu être déposée. Le retour de l'ANSM s'est fait dans le délai imparti et était positif. Désormais, la spécialité X est produite avec un excipient à base d'amidon.

~ Conclusion ~

Suite à de nombreux scandales concernant le médicament, la législation pharmaceutique n'a pas eu d'autre choix que de réagir et de durcir la réglementation. Replaçant ainsi la sécurité du patient au centre de la réflexion, la maîtrise de la qualité du médicament est devenue un enjeu primordial pour l'industriel. Afin d'apporter des garanties solides de son savoir-faire, et aussi pour suivre les référentiels opposables, l'industriel de la santé a ainsi développé la validation du procédé de fabrication de ses médicaments. Comme nous avons pu le voir tout au long de ce travail, il s'agit d'un processus long et complexe où la méthodologie est la condition *sine qua none* à la réussite de cette démarche. Bien qu'il s'agisse d'un exercice opposable, l'industriel peut se référer à de nombreux guides pratiques permettant ainsi de le guider dans l'interprétation des textes réglementaires d'une part mais aussi dans la mise en œuvre des exercices de validation d'autre part.

Cette démarche fastidieuse prend tout son sens dans l'élaboration de documents de qualité avec, dans un premier temps, la rédaction du *change control*. Ce dernier permet de tracer le changement et d'en évaluer l'impact. Il s'agit là du point de départ de l'exercice de validation. De là, en découle le protocole de validation qui permettra la réalisation des lots de validation réalisés, le plus souvent, à l'échelle industrielle et commercialisables. Ce sont les documents préliminaires à la production de ces lots. Une fois la fabrication et les analyses terminées, la rédaction du rapport et le dépôt de la variation auprès de l'ANSM, si nécessaire, permettent de clôturer le rapport.

Comme expliqué dans cette thèse, un procédé de validation est considéré comme validé s'il est reproductible sur trois lots de validation consécutifs, dans un premier temps et sur tous les lots de routine ensuite produits, dans un second temps. Ce concept de « lot » pose alors la question de la validation des procédés de fabrication en continue. En effet, depuis quelques années, certaines entreprises pharmaceutiques investissent dans la mise en place de ligne de fabrication en continue (du mélange des MP au pelliculage). Mais alors, où s'arrête un lot donné de produit ? Comment valider le procédé de fabrication sur trois lots consécutifs si ceux-ci ne sont pas distincts ? C'est là tout l'enjeu d'adapter les textes réglementaires aux nouvelles technologies.

Références bibliographiques

- [1] Yliruusi J., Mannermaa JP., Helle MR. A literature Review of Pharmaceutical Process Validation. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2003. 15:3. [En ligne] Disponible sur : <http://www.pharmtech.com/literature-review-pharmaceutical-process-validation>
- [2] Mallet JD. Les BPF Européennes - Points fondamentaux : Revue des 9 chapitres de la partie I. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 5ème année des études de Pharmacie - Filière industrie ; 2019
- [3] Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales. Thèse de pharmacie. Université de Limoges ; 2011
- [4] Wautelet AL. Qualification des équipements et des installations pharmaceutiques. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Master Pharmacie Galénique Industrielle - Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle ; 2019
- [5] Aleem H., Zhao Y., Lord S., et al. Pharmaceutical process validation: An overview. *Proc Inst Mech Eng Part E J Process Mech Eng*. 2003;217(2):141–51
- [6] ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2019. Annexe 15 : Qualification et Validation
- [7] WHO – World Health Organization. Annex 3: Guidelines on good manufacturing practices: validation, Appendix 7: non-sterile process validation. WHO Technical Report Series No 992. 2015;(992):75–86
- [8] WHO – World Health Organization. Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO Technical Report Series No 986. 2014;(961):77–135
- [9] EMA – European Medicines Agency. EudraLex – Volume 4 – Annex 15: Qualification and Validation. European Medicines Agency. 2015

- [10] ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2015. Annexe 15 : Qualification et Validation. Validation simultanée : point 5.16 et 5.17
- [11] A3P – Association pour les Produits Propres et Parentéraux. Le maintien du statut validé, une étape du cycle de validation. [En ligne] Disponible sur : <https://a3p.org/le-maintien-du-statut-valide-une-etape-du-cycle-de-validation/> Consulté le 10 mars 2020
- [12] WHO – World Health Organization. About WHO – Who we are? History. [En ligne] Disponible sur : <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/history> Consulté le 19 mai 2020
- [13] McCormick K. Global Regulatory Framework Overview: US FDA, EMEA, PIC/S, and ICH. Pharmaceutical Engineering. 2009
- [14] WHO – World Health Organization. Proposal for revision of the supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation, Appendix 7: non-sterile process validation. QAS/13.527/Rev.1
- [15] Site officiel de l'Union Européenne. Agence européenne des médicaments (EMA). [En ligne] Disponible sur : https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr Consulté le 12 mars 2020
- [16] European Commission. EudraLex: The rules governing medicinal products in the European Union. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use – Introduction. 2010. SANCO/C8/AM/sl/arex(2010)1064597
- [17] ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2019. Chapitre 5 : production. 38p ; [En ligne] Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/(offset)/3)
- [18] European Commission. EudraLex: The rules governing medicinal products in the European Union. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use – Chapter 5: Production. 2014. Arex(2015)183689-23/01/2015

- [19] FDA – U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Title 21. Part 211 (21 CFR Part 211)
- [20] FDA – U.S. Food and Drug Administration. Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval. 2011
- [21] ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brazilian Health Regulatory Agency. [En ligne] Disponible sur : <http://portal.anvisa.gov.br/english> Consulté le 5 avril 2020
- [22] Cornell Law School. 21 U.S. Code § 351. Adulterated drugs and devices. [En ligne] Disponible sur : <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/351> Consulté le 4 avril 2020
- [23] ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brazilian Health Regulatory Agency. Guia n°01, versão 02, Guia para a elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos. 2017
- [24] Ministère de la Solidarité et de la Santé. Procédure d'AMM centralisée. 2016. [En ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-d-amm-centralisee> Consulté le 12 mars 2020
- [25] EMEA – European Medicines Evaluation Agency. Note for guidance on process validation. 2001. EMEA/CVMP/598/99
- [26] Vie publique. UE : qu'est-ce qu'une directive ? 2018. [En ligne] Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/fiches/20371-actes-juridiques-de-lue-la-directive> Consulté le 12 mars 2020
- [27] EMA – European Medicines Agency. Concept paper on the revision of the guideline on process validation. 2010. EMA/CHMP/CVMP/QWP/809114/2009
- [28] EMA – European Medicines Agency. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. 2016. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1 Corr. 1
- [29] Devaux C. Maîtrise Statistique des Procédés ou SPC (Statistical Process Control). Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Master Pharmacie Galénique Industrielle - Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle ; 2020

- [30] Cavaillon P., Ricour T. PAT-Expert Plateform. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Master Pharmacie Galénique Industrielle - Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle ; 2019
- [31] FDA – U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices. 2011
- [32] FDA – U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Title 21. Part 314 (21 CFR Part 314)
- [33] ICH – International Council of Harmonisation. ICH – Harmonisation for better health. [En ligne] Disponible sur : <https://www.ich.org/> Consulté le 5 avril 2020
- [34] EMA – European Medicines Agency. ICH Guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. 2017
- [35] Muraro M. La démarche quality by design. Thèse de pharmacie. Université Paul Sabatier de Toulouse III ; 2017
- [36] EMA – European Medicines Agency. ICH Guideline Q9 on quality risk management. 2015
- [37] EMA – European Medicines Agency. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. 2015
- [38] PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. PE 009-14 (Intro). 2018
- [39] PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products: Part I. PE 009-14 (Part I). 2018
- [40] PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products: Part II. PE 009-14 (Part II). 2018
- [41] PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products: Annexes. PE 009-14 (Annexes). Annex 15: Qualification and Validation. July 2018

- [42] PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products: Annex 15. PS/INF 11/2015. 2015
- [43] PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recommendations on validation master plan, Installation and operational qualification, Non-sterile process validation, Cleaning validation. PI 006-3. 2007
- [44] ZLG – Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz. Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen. AiM 07121106. 2019
- [45] ZLG – Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz. Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung). AiM 07122901. 2017
- [46] EMA – European Medicines Agency. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. CPMP/ICH/381/95. 1995
- [47] FDA – U.S. Food and Drug Administration. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2015
- [48] Hubert Ph., Nguyen-Huu J-J., Boulanger B. et. al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures - a SFSTP proposal. J Pharm Biomed Anal. 2004 Nov. 15; 36 (3): 579 – 86
- [49] A3P – Association pour les Produits Propres et Parentéraux. Validation des procédés de nettoyage : pourquoi et comment valider les méthodes analytiques et de prélèvements associées. [En ligne] Disponible sur : <https://www.a3p.org/validation-procedes-nettoyage/> Consulté le 19 septembre 2020
- [50] GIC – Groupe d'Intérêts Commun – Validation du nettoyage. Guide A3P – Scientifique & Technique. Annexe 15 – Qualification et Validation. Chapitre 10 – Validation du nettoyage. Guide Pratique BPF. Vol n°2. Juin 2018
- [51] European union institutions and bodies commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. 2008
- [52] ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Groupe 6 – Amélioration des processus. Mise en œuvre du Règlement (UE) N°712/2012 – Modifications d'AMM. Procédure purement nationale. 2014

- [53] Gayot A. Les mélanges. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, cours de Master Pharmacie Galénique Industrielle - Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle ; 2020
- [54] Russell Finex. Tamisage dans l'industrie pharmaceutique - Tamisage de sécurité. 2013
- [55] Lecompte JM. Séchage : types de séchoirs, modes de protection contre les explosions et applications. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, cours de Master Pharmacie Galénique Industrielle - Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle ; 2020
- [56] Gauthier X. Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide. Thèse de Docteur en Pharmacie. Université de Nancy ; 2003
- [57] Muschert S. Les enrobages pharmaceutiques. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, cours de Master Pharmacie Galénique Industrielle - Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle ; 2020
- [58] Segeon T. Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. Thèse de Docteur en Pharmacie. Université de Nancy ; 2005
- [59] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.16 : Écoulement. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition
- [60] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.34 : Masse volumique vrac et masse volumique après tassement. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition
- [61] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.36 : Aptitude à l'écoulement des poudres. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition
- [62] Lavauzelle L., Molinet J. Vanloot P. et al. Dosage de l'eau par la méthode de Karl-Fischer. IUT – Département Chimie – Travaux Pratiques de Chimie Analytique de deuxième année (électrochimie). 2016
- [63] Document interne Athena Inpharmasci – Fonctionnement de la presse Courtoy et utilisation du terminal MIS. 2020

[64] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.12 : Classification granulométrique des poudres par tamisage. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition

[65] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.7 : Friabilité des comprimés non enrobés. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition

[66] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.1 : Désagrégation des comprimés et des capsules. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition

[67] Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.40 : Uniformité des préparations unidoses. Pharmacopée Européenne. X^{ème} édition

[68] EMEA – European Medicines Evaluation Agency. ICH Topic Q1A (R2): Stability testing of new Drug Substances and Products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products. 2003. CPMP/ICH/2376/99

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

Nom : BOYAVAL
Prénom : Clémentine

Titre de la thèse : Intérêts et exigences réglementaires de la validation du procédé de fabrication d'une forme solide orale - Exemple d'application : revalidation d'une spécialité commercialisée sous forme de comprimé suite à un changement d'excipient

Mots-clés : Validation du procédé de fabrication, revalidation, contrôle du changement, exigences réglementaires, bonnes pratiques de fabrication

Résumé : Depuis 1978, l'expression « validation du procédé de fabrication » du médicament a fait son apparition dans les textes réglementaires américains. Il faut attendre quelques décennies avant que l'Europe reprenne cette démarche et la rende opposable aux industriels de la santé. A l'heure actuelle, il s'agit d'une obligation que l'industriel va retrouver dans les référentiels tels que les BPF françaises, les BPF européennes, le 21-CFR part 211 de la FDA ou encore dans les documents de l'ANVISA. Afin de guider la mise en place des exercices de validation, il existe de nombreuses recommandations (non opposables) qui font office de guide pratique. C'est par exemple le cas des *guidelines* ICH, de notes d'orientation éditées par l'OMS, le PIC/S ou encore l'office central de la santé allemand (ZLG). Cet exercice de validation est réalisé sur trois lots consécutifs, de taille industrielle le plus souvent, lors de l'implémentation initiale d'un nouveau produit, lors d'un transfert de site ou lors d'une revalidation suite à un changement. C'est sur ce troisième cas que se penche ce travail avec un exemple d'application : la revalidation d'un procédé de fabrication suite à un changement d'excipient dans la formule. La démarche adoptée y est alors présentée : de la rédaction du *change control* à l'approbation réglementaire de la variation du dossier d'AMM déposée.

Membres du jury :

Président : Madame Susanne MUSCHERT, Maître de conférences en Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de conférences en Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) :

Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités

Madame Adeline BREUVAL, Docteur en pharmacie, Responsable du service Transfert chez Athena Inpharmasci à Valenciennes

Monsieur Bruno LETURGIE, Ingénieur, Chef de projets – Clipperton Project, Prestataire au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies à Lille