

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE de PHARMACIE

Année 2011

Thèse N°

**Application du « Quality by Design » dans un
centre de développement industriel**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1^{er} avril 2011

par **Myriam CAIRE**

née le 14 août 1983, à Caen

Examineurs de la thèse :

M^r Philippe CARDOT

président du jury

M^r Pierre TAPPONNIER

directeur de thèse et juge

M^{me} Karine BEAUDRUN-GIRY

juge

M^{me} Marie-Françoise DREYFUSS

juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE de PHARMACIE

Année 2011

Thèse N°

**Application du « Quality by Design » dans un
centre de développement industriel**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1^{er} avril 2011

par **Myriam CAIRE**

née le 14 août 1983, à Caen

Examineurs de la thèse :

M ^r Philippe CARDOT	président du jury
M ^r Pierre TAPPONNIER	directeur de thèse et juge
M ^{me} Karine BEAUDRUN-GIRY	juge
M ^{me} Marie-Françoise DREYFUSS	juge

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ

<u>DOYEN DE LA FACULTÉ :</u>	Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX
<u>1^{er} VICE-DOYEN :</u>	Madame Catherine FAGNERE , Maître de Conférences
<u>2^{ème} VICE-DOYEN :</u>	Monsieur Serge BATTU , Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDARD Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Élise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIÉ :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

« Toute erreur de conception se paie cash en production »

*A mes parents,
A mon frère,
A Henri*

REMERCIEMENTS

À Monsieur Pierre Tapponnier,

Je te remercie profondément d'avoir accepté d'être mon maître de thèse et de m'avoir fait bénéficier de ton savoir et de tes expériences. Merci pour le soutien, l'attention et le temps que tu m'as accordés tout au long de la réalisation de cette thèse.

Soit assuré de ma gratitude la plus sincère.

À Monsieur le Professeur Philippe Cardot,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie très sincèrement. Mes heures de cours sous votre responsabilité et mon stage au sein du service de chimie analytique de la faculté resteront des moments hors du commun.

Recevez l'expression de ma plus grande estime à votre égard.

À Madame le Maître de Conférences Marie-Françoise Dreyfuss,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de cette thèse. Merci également pour avoir fait naître en moi cet intérêt pour la Qualité par le biais de vos enseignements.

Recevez le témoignage de ma gratitude.

À Madame le Maître de Conférences Karine Beaudrun-Giry,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de participer à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À tous mes professeurs et à tous ceux qui m'ont appris ce que je sais.

À mes parents,

Cette thèse est l'aboutissement de nombreuses années d'études en pharmacie, qui se sont ajoutées à d'autres, et pendant lesquelles vous m'avez toujours soutenue et encouragée.

Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour pour vous.

À mon frère,

Un grand merci à toi pour le courage que tu m'as donné tout au long de mes études.
Toi qui t'es aussi engagé dans des études longues, voici la preuve qu'un jour les efforts sont récompensés.

À tous les membres de ma famille qui m'ont épaulée tout au long de mes études.

À Henri,

Merci d'être à mes côtés à chaque instant et de m'avoir suivie dans les nombreux déménagements engendrés par mes choix durant ces études.

À mes précieux amis, qui sont toujours là quand il le faut.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	10
1. CONTEXTE DE TRAVAIL.....	13
1.1. Sanofi-aventis	13
1.2. Sanofi-aventis France.....	15
1.3. Sanofi-aventis : Qualité et sécurité	17
2. BIBLIOGRAPHIE SUR LE <i>QUALITY BY DESIGN</i>.....	18
2.1. La FDA et les recommandations ICH	18
2.2. <i>Quality by design</i> : généralité, outils clés et gestion du risque Qualité	21
2.3. Le <i>Design Space</i> (DS).....	30
2.4. Stratégie de contrôle	34
2.5. Les bénéfices de la méthode <i>quality by design</i>	37
3. LE <i>QUALITY BY DESIGN</i> APPLIQUÉ AU CENTRE DE DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL.....	39
3.1. Complémentarité des guides ICH Q8, Q9 et Q10.....	39
3.2. États des lieux du Centre ID&I de Compiègne	41
3.3. Schéma détaillé du processus de développement selon le <i>quality by design</i>	47
CONCLUSION.....	64
ANNEXES	66
ANNEXE 1 : exemple de <i>Quality Target Product Profile</i>	67
ANNEXE 2 : exemples de diagramme d'Ishikawa pour un comprimé enrobé à libération immédiate.....	68
ANNEXE 3 : liste des opérations typiques, <i>process parameters</i> et <i>quality attribute</i> pour la production d'un comprimé.....	70

ANNEXE 4 : schéma de révision des matrices d'évaluation de risque	73
ANNEXE 5 : exemple de matrice initiale d'évaluation de risque, revue et finale pour une opération de compression d'un comprimé	74
ANNEXE 6 : exemple de <i>Design Space</i>	77
ANNEXE 7 : comparaison du processus de développement du centre ID&I Compiègne et du processus de développement selon le <i>quality by design</i>	79
ANNEXE 8 : schéma du processus de développement selon le <i>quality by design</i>	80
ANNEXE 9 : exemple de règles de décisions pour la révision des <i>design space</i>	84
BIBLIOGRAPHIE	85
TABLE DES MATIÈRES	88
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	91
SERMENT DE GALIEN	92



LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
ASTM	American Society for Testing and Materials
CAPA	Corrective And Preventive Actions (<i>actions correctives et préventives</i>)
CHC	Consumer Health Care (<i>santé grand public</i>)
CQA	Critical Quality Attribute (<i>Attribut critique de la qualité</i>)
CTD	Common Technical Document
DS	Design Space (<i>espace de conception</i>)
FDA	Food and Drug Administration
cGMP	current Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonisation
ID&I	Industrial Development & Innovation (<i>développement industriel et innovation</i>)
ISO	International Standards Organisation
(C)MA	(Critical) Material Attribute (<i>attribut matière (critique)</i>)
NOR	Normal Operating Range (<i>limite normale d'opération</i>)
OTC	Over The Counter
PA	Principe Actif
PAR	Proven Acceptable Range (<i>limite acceptable prouvée</i>)
PAT	Process Analytical Technology (<i>technologie de procédé analytique</i>)
(C)PP	(Critical) Process Parameter (<i>paramètre de procédé (critique)</i>)
QbD	Quality by Design (<i>qualité par la conception</i>)
QTPP	Quality Target Product Profile (<i>profil cible qualité du produit</i>)
R&D	Recherche et Développement

INTRODUCTION

Une petite révolution culturelle est en cours dans le domaine du développement pharmaceutique. Encouragées par les autorités réglementaires, les entreprises mettent en place, de plus en plus systématiquement, le *Quality by Design*¹ (QbD). Traduit littéralement par « la qualité par la conception », ce concept signifie qu'il faut « *concevoir et développer un produit et son procédé de fabrication associé de façon à ce que le produit atteigne systématiquement, à la fin de sa production, la qualité qui lui a été prédéfinie* » (1).

Initiée au début du siècle par la FDA et le comité de l'ICH, cette philosophie bouleverse la manière de travailler des équipes de recherche et développement, du *process* et des services réglementaires. À la fois logique et complexe (*Figure 1, (2)*), le QbD vise à mieux connaître les caractéristiques du produit et le procédé de fabrication en les explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. La finalité est d'atteindre la qualité requise du produit, non pas par une valeur cible, mais par une plage de valeur dénommée *Design Space*² (DS) : espace multifactoriel dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit final.

Le *quality by design* est défini dans la recommandation Q8 de l'ICH comme « *une approche systématique au développement, basée sur la science et la gestion du risque qualité, qui débute par des objectifs prédéterminés et souligne la compréhension du produit, du procédé de fabrication et du processus de contrôle* » (3). Ce guide explique également que la démonstration d'une meilleure compréhension des sciences pharmaceutiques et de production peut créer la base d'une approche réglementaire flexible.

Cette flexibilité par rapport aux autorités réglementaires est un des nombreux bénéfices qu'octroie l'application du QbD. En effet, on peut noter que cette méthodologie augmente les connaissances scientifiques vis-à-vis du produit et de son procédé de production et permet un meilleur contrôle de la qualité du produit tout au long de son cycle de vie et une maîtrise accrue des coûts de développement et de production. Ainsi, le *quality by design* tend vers un système de développement pharmaceutique plus efficace et plus robuste.

¹ Qualité par la conception

² Espace de conception



Figure 1 : la philosophie du *Quality by Design*

Beaucoup d'entreprises pharmaceutiques s'emploient à mettre en œuvre le *quality by design*, et le groupe sanofi-aventis ne fait pas exception. À partir des recommandations de la FDA³ et de l'ICH⁴, sanofi-aventis a élaboré un guide décrivant la méthodologie du QbD pour le développement de petites molécules. Ce guide est une aide à la mise en place du QbD au sein des différents sites de développement du groupe.

En 2010, j'ai eu l'opportunité d'effectuer mon stage de fin d'études au sein du service d'assurance qualité d'un des Centres de développement industriel et innovation (ID&I) de sanofi-aventis (site de Compiègne). Durant cette période, l'une de mes responsabilités fut l'étude du *quality by design*. L'objectif de cette étude est d'adapter le concept du QbD au développement de produits CHC (*consumer health care*⁵) et génériques. En me basant sur toute la documentation à ma disposition, j'ai alors proposé une « méthode QbD » conforme à l'objectif de cette mission. La représentation finale de ce travail est un logigramme

³ *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach*

⁴ ICH Q8, Q9 et Q10

⁵ Santé grand public

synthétique et explicatif de ce *quality by design* adapté. Ce sujet de stage est ensuite devenu mon sujet de thèse.

Ainsi, cette thèse présente mon travail sur la méthodologie du *quality by design* appliqué au développement industriel. Dans un premier temps, une présentation succincte de sanofi-aventis est réalisée, afin de comprendre les raisons de ce travail et l'environnement dans lequel il a été effectué. Dans un deuxième temps, une partie bibliographique présente la philosophie du QbD, ainsi que ses différents outils, car aux côtés de la notion centrale de *design space* coexistent plusieurs concepts qui doivent être respectés pour la mise en place de cette méthode de développement. Puis, j'expose dans une troisième partie, un état des lieux permettant d'évaluer les améliorations à effectuer sur le processus de développement employé au centre ID&I de Compiègne. Enfin, je propose dans cette dernière partie, un processus de développement selon le *quality by design*.

1. Contexte de travail

1.1. Sanofi-aventis

Sanofi-aventis est un groupe pharmaceutique mondial engagé dans la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits de santé.

Le Groupe est organisé autour de deux activités principales : la pharmacie et les vaccins humains via sanofi pasteur. Il est aussi présent dans la santé animale via Merial Limited. Au sein de l'activité pharmaceutique, sanofi-aventis est spécialisé dans les domaines thérapeutiques suivants : le diabète, l'oncologie, la thrombose et le système cardiovasculaire, le système nerveux central et la médecine interne (ex : affection respiratoire, allergie, urologie) (Figure 2). Le portefeuille pharmaceutique inclut également une large gamme de produits de Santé Grand Public (CHC) et de médicaments de prescription dont des génériques (4).



Figure 2 : domaines thérapeutiques du groupe sanofi

1.1.1. Historique et évolution du groupe

Le Groupe sanofi-aventis a été constitué en 2005, suite au rachat d'Aventis (issu du rapprochement entre Hoechst et Rhône-Poulenc intervenu en 1999) par Sanofi-Synthelabo

(qui résulte de la fusion de Sanofi et Synthelabo en 1999). Ainsi sanofi-aventis cumule plus d'un siècle d'expérience dans l'industrie pharmaceutique.

De nos jours, le Groupe est présent dans 110 pays sur cinq continents et compte environ 105000 collaborateurs (fin 2009). Il est un leader global et diversifié de la santé avec une présence forte et historique dans les marchés émergents⁶. Tout au long de l'année 2009, le Groupe s'est engagé dans un large programme de transformation afin d'assurer les sources d'une croissance pérenne. La stratégie du Groupe repose sur trois grandes orientations :

- accroître la Recherche et le Développement (R&D) par une rationalisation du portefeuille et en se focalisant sur les projets les plus prometteurs,
- adapter les structures du Groupe aux challenges à venir pour refléter la diversité des activités et la présence géographique (ex : renforcement de la présence de sanofi dans les vaccins et développement des activités de Santé Grand Public),
- saisir les opportunités de croissance externe par une politique maîtrisée d'acquisitions et de partenariats qui constituent ou renforcent des plateformes de croissance sur le long terme (ex : acquisition en novembre 2009 du Laboratoire Oenobiol, un des leaders français des compléments alimentaires consacrés à la santé et à la beauté).

La Santé Grand Public est une des plateformes de croissance importante dans la stratégie globale de sanofi-aventis qui vise à atteindre une croissance durable.

1.1.2. Santé Grand Public et génériques

Après l'acquisition de Symbion en 2008, le Groupe sanofi lance en janvier 2010 sanofi-aventis Consumer Healthcare (CHC). Le portefeuille des produits de Santé Grand Public, qui était alors centré sur les médicaments en ventes libres (OTC), accède à de nouvelles parts du marché que sont les compléments alimentaires.

Sur le marché des médicaments génériques, sanofi-aventis est déjà présent avec la marque

⁶ Monde moins Etats-Unis, Canada, Europe de l'Ouest (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Grèce, Chypre, Malte, Belgique, Luxembourg, Suède, Portugal, Pays-Bas, Autriche, Suisse, Irlande, Finlande, Norvège, Islande, Danemark), Japon, Australie et Nouvelle-Zélande.

Winthrop®, combinant ses propres molécules matures sous forme générique avec un large portefeuille de molécules génériques en provenance d'autres laboratoires (ex : acquisition en mars 2010 des laboratoires Chattem, USA).

1.2. Sanofi-aventis France

Grâce à ses quelques 40 sites répartis sur l'ensemble du territoire, sanofi-aventis intervient à chaque étape de la chaîne du médicament :

- en Recherche et Développement : 13 centres
- en Production : 21 sites
- en Distribution : 4 sites
- au travers des services commerciaux et administratifs : 7 sites

Le site sur lequel j'ai effectué mon stage est le site de Compiègne.

1.2.1. Le site de Compiègne

Fondé en 1966, le site de Compiègne fabrique des comprimés, gélules et poudres (formes sèches) et les conditionne sous différents formats : blisters, flacons et sachets. Une unité dédiée aux céphalosporines orales ainsi qu'un Centre de Développement Industriel et Innovation sont présents sur le site (*Figure 3*)

Agréé, entre autres, par l'AFSSAPS, la FDA et les autorités réglementaires japonaises, il approvisionne les marchés des cinq continents.



Figure 3 : sanofi-aventis, site de Compiègne

La spécificité du site réside dans la complémentarité de ses deux activités :

- un centre de développement des procédés industriels pour l'Europe,
- une activité de fabrication de 700 références de médicaments (princeps et auto-génériques).

1.2.2. Le Centre de Développement Industriel et Innovation : ID&I

Le Centre ID&I est un centre d'expertise pharmaceutique au service des produits CHC, qui a pour missions le développement de produits innovants et le maintien du portefeuille produits. Il est également un support technique pour les sites industriels. Il crée un lien entre la R&D et le processus industriel pour améliorer la dynamique du cycle de vie des médicaments grâce à des innovations dans les procédés et les technologies (5).

Pour accomplir ces missions, le Centre dispose de plusieurs pilotes pour le développement et l'optimisation des procédés de fabrication et de conditionnement (pilote 5/15 kg (non BPF), pilote 30/50 kg et pilote packaging), ainsi que des laboratoires de caractérisation, de formulation et de développement analytique.

Le Centre ID&I de Compiègne est particulièrement impliqué dans le développement des médicaments OTC tels que Doliprane®, Maalox®, No-Spa® qui tiennent une part importante sur le marché des produits CHC de sanofi (Figure 4) (6).

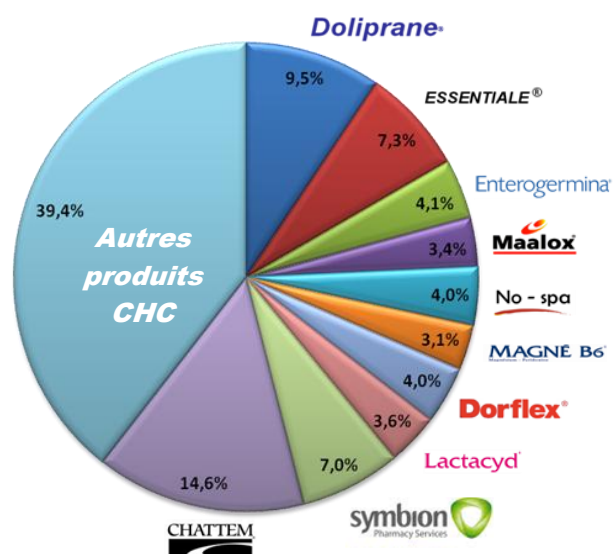


Figure 4 : représentation des ventes des produits CHC sanofi-aventis en 2010

Être innovant est avant tout un état d'esprit. De la recherche au *marketing*, de la production à la commercialisation, tous doivent développer de nouvelles approches pour répondre à cet objectif commun. Cependant, l'innovation ne doit pas entraver la qualité du produit et la sécurité du patient.

1.3. Sanofi-aventis : Qualité et sécurité

La sécurité des patients est une priorité incontournable dans la commercialisation des produits de santé. Cette sécurité passe par la qualité du produit et plus précisément par l'assurance de sa qualité.

L'assurance de la qualité est définie par les BPF comme « *un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés* » (7)

Ainsi les guides Q8, Q9 et Q10 établis par les autorités réglementaires au travers de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH), et le guide « *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach* » de la FDA, ont été accueillis par sanofi-aventis comme une avancée significative pour encourager l'innovation et l'efficacité des processus industriels. En effet, l'application de ces recommandations permet une nouvelle approche du développement pharmaceutique, alliant innovation et assurance de la qualité. Cette approche intitulée « *Quality by Design* » par l'ICH Q8 est basée sur la gestion de risque qualité (ICH Q9 et FDA) et un système de qualité pharmaceutique maîtrisé (ICH Q10).

En conséquence, la lecture et la compréhension de ces quatre guides étaient indispensables pour la réalisation de ma mission sur la mise en place du *quality by design* au sein du Centre ID&I.

2. Bibliographie sur le *quality by design*

Dans un monde en perpétuel changement, marqué par la volonté d'innover, les administrations réglementaires pharmaceutiques ont pris conscience du fait qu'un système de régulation trop rigide pouvait être un frein à l'introduction de systèmes innovants. Ainsi la FDA et le comité de l'ICH ont initié, au début du siècle, une nouvelle méthodologie de travail : le « *quality by design* ».

Cette partie bibliographique sur le *quality by design* présente, dans un premier temps, les recommandations de l'ICH. Dans un second temps, les outils clés du *quality by design*, la gestion de risque qualité, le *design space* et la stratégie de contrôle (facteur important du QbD) sont développés. Enfin, les bénéfices de l'utilisation de cette méthode sont exposés.

2.1. La FDA et les recommandations ICH

En 2002, la FDA lance une nouvelle initiative pour améliorer et moderniser les règlements de qualité pharmaceutique pour les médicaments humains. Les objectifs principaux sont :

- d'encourager l'adoption de nouvelles avancées technologiques par l'industrie pharmaceutique,
- de faciliter la mise en œuvre des systèmes de qualité,
- d'encourager la mise en place d'une gestion de risque, à la fois pour l'industrie et les organismes régulateurs, sur des domaines critiques (8).

Le résultat final de cette initiative est un rapport publié en septembre 2004 intitulé « *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach* ».

Afin de standardiser la Qualité et de promouvoir l'harmonisation de ses règlements, l'autorité réglementaire de l'ICH crée, en 2003, des groupes de travail pour développer un système de qualité pharmaceutique. Ce système est basé sur une approche scientifique et un management du risque qualité. Ainsi sont publiées, à partir de 2004, les recommandations Q8, Q9 et Q10 centrées sur le développement pharmaceutique, la mise en œuvre de la gestion des risques qualité et l'amélioration continue.

2.1.1. ICH Q8 (R2) : « *Pharmaceutical Development* »⁷ (3) (9)

L'ICH Q8 (R2) se décline en deux parties complémentaires.

La première partie décrit le contenu suggéré de la section 3.2.P⁸ (10) d'une soumission réglementaire au format CTD. Cette section fournit l'occasion d'exposer les connaissances acquises, par l'application d'approches scientifiques, au cours du développement d'un produit et de son procédé de fabrication. Elle indique également les domaines, où la démonstration d'une meilleure compréhension des sciences pharmaceutiques et de la fabrication peut créer une base pour des approches réglementaires flexibles. Le degré de flexibilité réglementaire est basé sur le niveau de connaissance scientifique appropriée fournie.

La seconde partie de cette recommandation apporte de nouvelles précisions sur la façon de mettre en pratique les principaux concepts de l'ICH Q8, notamment par l'application du *Quality by Design*. Cette annexe décrit et définit les outils clés du QbD tel que le *quality target product profile*⁹, les *critical quality attributes*¹⁰ et le *design space*. Enfin, elle apporte des indications sur la manière d'utiliser les éléments du QbD dans la section 3.2.P.2, relative au développement pharmaceutique du CTD.

2.1.2. ICH Q9 : « *Quality Risk Management* »¹¹ (11) (9)

La recommandation ICH Q9 fournit des directives sur une approche systématique de la gestion du risque qualité, facilitant le respect des BPF et autres exigences en matière de qualité. Les deux principes de base de cette gestion du risque qualité sont les suivants :

- l'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques,
- le niveau d'effort, de formalité et de documentation doit être proportionnel au niveau de risque.

⁷ Développement Pharmaceutique

⁸ Module 3 : Qualité ; partie 2 : corps de données ; sous-partie P : produit fini

⁹ Profil cible de la qualité du produit

¹⁰ Attributs critiques de la qualité

¹¹ Gestion du Risque Qualité

Ainsi l'ICH Q9 propose trois principales étapes à la gestion du risque qualité : l'estimation du risque, son contrôle et sa révision. Ce document définit également les principaux outils employés pour cette gestion, ainsi que leur application à différents stades du cycle de vie d'un produit : développement, production, distribution...

2.1.3. ICH Q10 : « *Pharmaceutical Quality system* »¹² (12) (9)

La recommandation ICH Q10 décrit un modèle de système de gestion de la qualité efficace, destiné à l'industrie pharmaceutique et connu sous le nom de système de qualité pharmaceutique. Ce système, basé sur les concepts qualité des normes ISO, inclut les réglementations GMP et complète les recommandations ICH Q8 et Q9. Ainsi l'ICH Q10 définit la conception d'un processus de qualité prenant en compte les différentes étapes du cycle de vie d'un produit. La compréhension et l'application de ce document permet de lier étroitement les activités de développement et de production pharmaceutique et d'augmenter l'innovation et l'amélioration continue de la qualité d'un produit.

2.1.4. Relation entre les GMPs et les ICH Q8, Q9, Q10

La complémentarité des données contenues dans les guides GMP et ICH (*Figure 5*) permet, par une compréhension globale et une application ciblée et adaptée, à chaque entreprise de :

- réduire les risques et les coûts opérationnels,
- stimuler l'innovation et l'amélioration permanente,
- optimiser le processus de gestion des changements,
- introduire des approches réglementaires flexibles.

¹² Système de Qualité Pharmaceutique

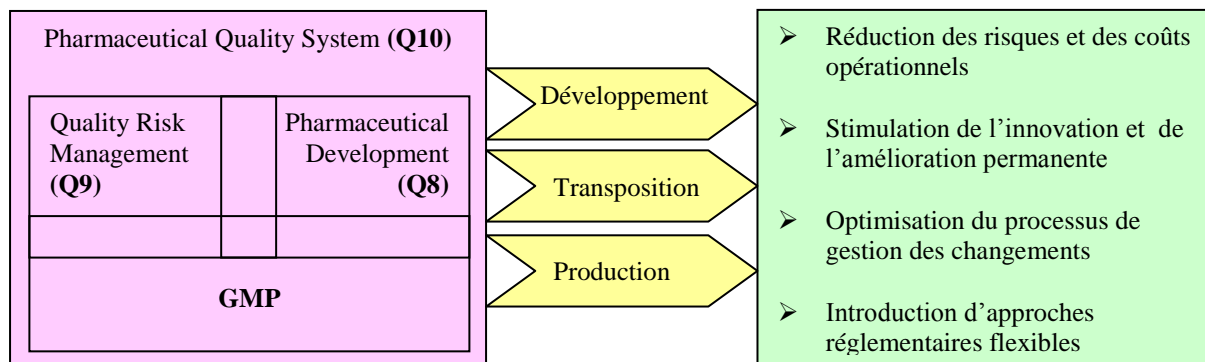


Figure 5 : relation entre les GMP et les ICH Q8, Q9, Q10

En se basant sur les documents de la FDA et de l'ICH, le groupe sanofi-aventis a élaboré un guide aidant à la mise en place du *quality by design* pour le développement de petites molécules. L'ensemble de cette documentation m'a permis de comprendre et d'expliquer la nature et les outils de ce QbD.

2.2. Quality by design : généralité, outils clés et gestion du risque Qualité

Selon la définition de l'ICH Q8, le *quality by design* peut se traduire comme « *une approche systématique au développement, basée sur la science et la gestion du risque qualité, qui débute par des objectifs prédéterminés et souligne la compréhension du produit, du procédé de fabrication et du processus de contrôle* ».

Un développement de produit selon le QbD doit contenir au minimum la définition du *Quality Target Product Profile* (QTPP), l'identification des *critical quality attributes* (CQA) et des paramètres les influençant, ainsi que la stratégie de contrôle associée au procédé de fabrication (3).

En prenant en compte le cycle de vie d'un produit on peut alors déterminer schématiquement les étapes d'un développement de produit pharmaceutique selon le QbD (*Figure 6*).

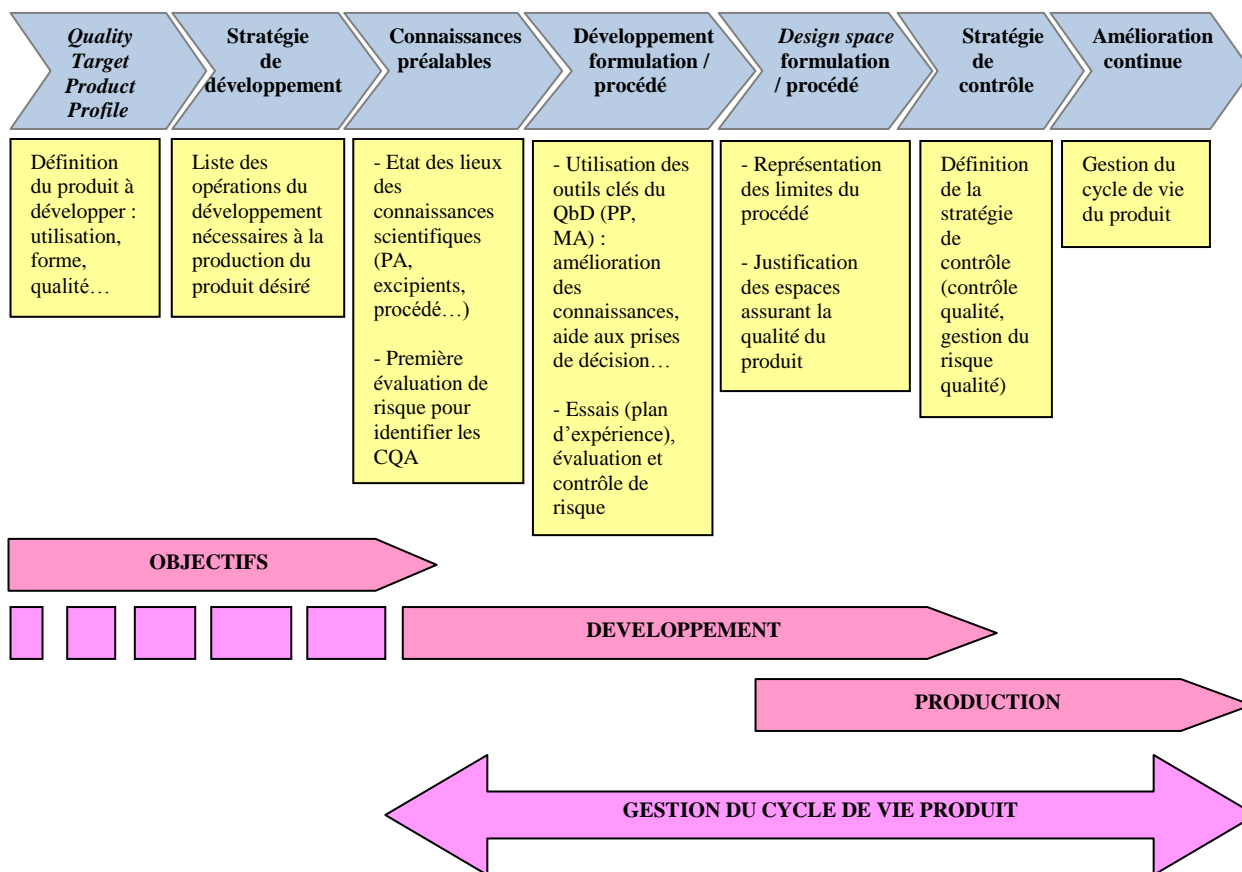


Figure 6 : étapes du développement d'un produit pharmaceutique appliquant le *quality by design*

Chacune de ces étapes doit être abordée d'un point de vue de la gestion du risque qualité afin de permettre l'augmentation des connaissances et une meilleure maîtrise du produit et de son procédé, sans générer une somme de travail disproportionnée. Cette gestion passe par l'utilisation de méthodes qualité et statistiques plus ou moins complexes.

L'ICH Q9 définit la gestion du risque qualité comme « *un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la revue des risques liés à la qualité d'un produit à travers le cycle de vie de ce produit* ». Puis un modèle schématique de ce concept est proposé (Figure 7).

Basé sur ce modèle de diagramme vertical et inspiré d'une présentation de Bruce Davis (13), je propose le schéma suivant, intégrant les outils du *quality by design* appliqué à la gestion du risque (Figure 8)

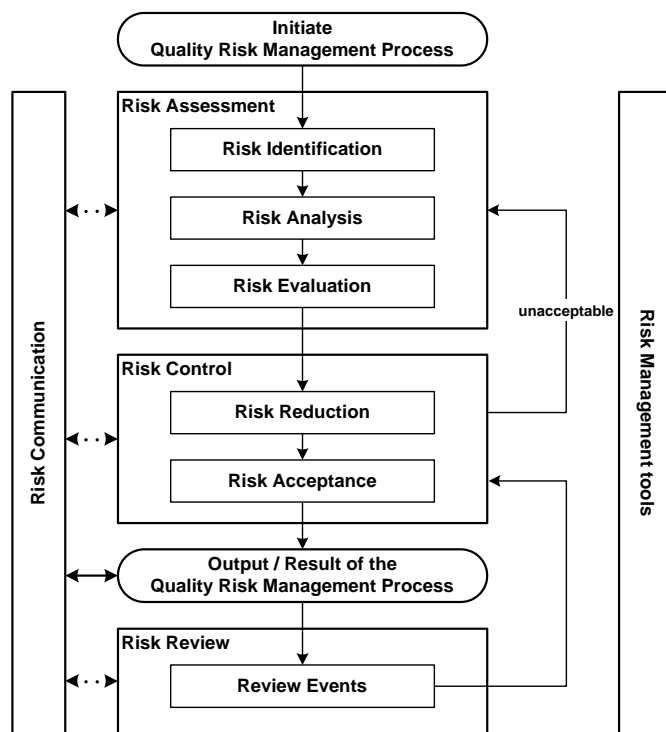


Figure 7 : modèle de diagramme pour la gestion du risque qualité proposé par l'ICH Q9

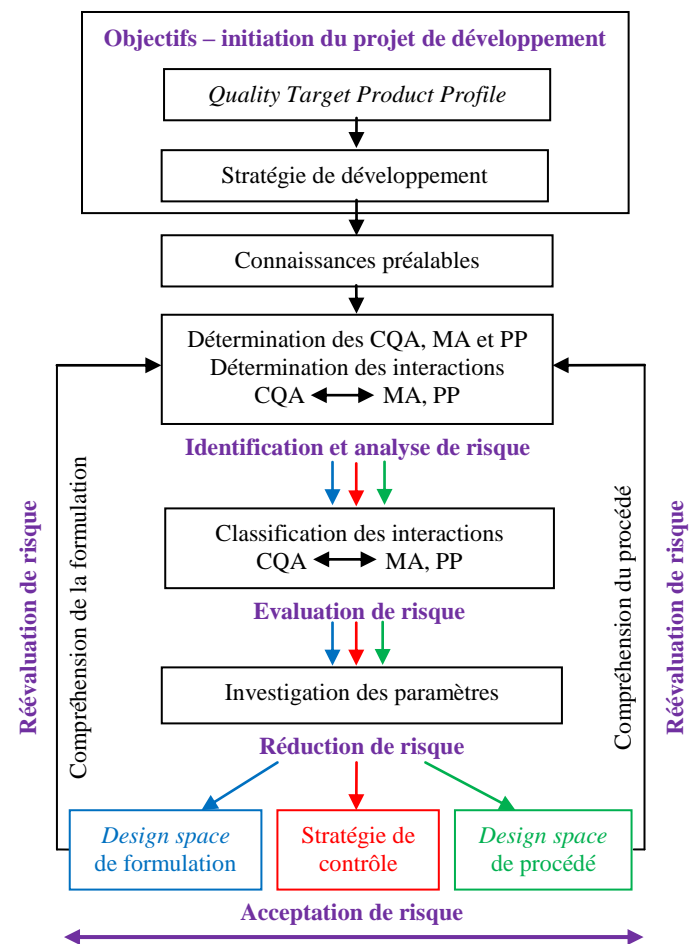


Figure 8 : interaction entre la gestion du risque qualité et le *quality by design*

Après l'établissement d'un premier QTPP, le développement pharmaceutique, selon la philosophie du QbD, utilise à son commencement la gestion du risque qualité associé aux connaissances préalables. Ces connaissances sont répertoriées dans la littérature ou acquises par l'entreprise, ou de façon individuelle, à travers diverses expériences.

Grâce à ce savoir, des propositions de formulations et de procédés sont élaborées et les listes initiales des *critical quality attributes* (CQA), *material attributes*¹³ (MA) et *process parameters*¹⁴ (PP) sont établies.

2.2.1. Le *Quality Target Product Profile* (QTPP)

Le QTPP défini par l'ICH Q8 peut se traduire comme le « *résumé prospectif des caractéristiques qualité d'un produit (médicament) qui sera idéalement réalisé pour assurer la qualité désirée, prenant en compte la sécurité (vis à vis du patient) et l'efficacité du produit* ».

Lors d'un projet de développement de médicament CHC ou générique, le QTPP est le premier élément mis en place. Il est la base de conception du produit : sa « carte d'identité » qualitative et quantitative. Le QTPP renseigne, par exemple, sur la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage, le type de conditionnement... Il est semblable à l'actuel cahier des charges. Ce document, qui peut être réalisé sous la forme d'un tableau (*annexe 1 p67*), est complété (renseigné de manière plus précise) au fur et à mesure du développement.

Basé sur le QTPP ainsi que sur des connaissances préalablement acquises, une ou plusieurs formules et procédés de fabrication sont proposés.

2.2.2. Les *Critical Quality Attributes* (CQA)

Les CQA sont définis comme une « *propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique, ou caractéristique qui devrait être dans une limite appropriée, une gamme, ou une distribution pour assurer la qualité désirée du produit* » (traduit de l'ICH Q8).

¹³ Attributs matière

¹⁴ Paramètres de procédé

Les *critical quality attributes* sont associés à une propriété relative à la qualité du produit fini lui-même ou à celle d'intermédiaire(s) de fabrication. Leur liste est établie précocement et se base dans un premier temps sur la littérature et les connaissances déjà acquises par la fabrication de produits similaires.

↳ Exemple de CQA

Pour une forme orale solide telle qu'un comprimé, les CQA sont typiquement l'uniformité de teneur, la dissolution, la friabilité...

Si le procédé de fabrication établi requiert une forme granulée intermédiaire, la liste de CQA inclura, par exemple, la distribution granulométrique.

Les CQA doivent être classés en fonction de leur criticité vis-à-vis de la qualité du produit et de son impact sur la sécurité du patient. Une solution, afin d'évaluer et prioriser la criticité de ces CQA, est de mettre en place une échelle d'évaluation de risque, basée sur la sévérité ou l'incertitude de leur impact sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit (*Figure 9*).

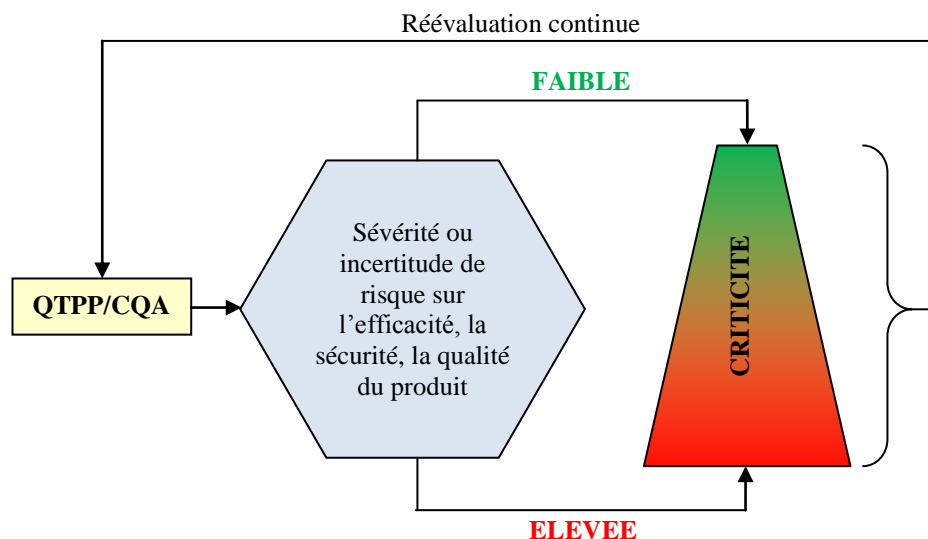


Figure 9 : évaluation de la criticité des CQA

Les *critical quality attributes*, facteurs premiers de l'assurance de la qualité du produit, sont sous l'influence de variables spécifiques qui sont les *material attributes* et les *process parameters*. L'identification de ces paramètres et l'établissement de la relation fonctionnelle entre eux et les CQA est primordiale.

2.2.3. Les *Material Attributes* (MA) et les *Process Parameters* (PP)

Les *material attributes* sont les caractéristiques liées aux matières utilisées pour la fabrication du produit en développement et les *process parameters* sont les caractéristiques associées au procédé de fabrication développé (14).

Les MA et les PP sont les facteurs influençant les *critical quality attributes*. Leur liste est établie précocement en fonction des CQA déterminés. Selon leur degré d'influence ils peuvent être qualifiés de facteurs critiques : on les nomme alors *critical material attributes* (CMA) et *critical process parameters* (CPP).

↳ Exemples de MA et PP

Lors de la fabrication d'un comprimé les MA associés sont, par exemple, la taille des particules du principe actif, la pureté des excipients ou encore la matière du conditionnement primaire (pouvant influencer la stabilité du produit). Si le procédé comprend une étape de granulation humide, alors le temps de granulation ou la vitesse de rotation du granulateur sont identifiés comme des PP.

La détermination primaire de ces paramètres doit être la plus exhaustive possible et sera complétée au cours du développement par l'apport de nouvelles connaissances. L'outil qualité le plus approprié est le diagramme d'Ishikawa.

↳ Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arêtes de poisson est généralement issu d'un *brainstorming*¹⁵ et a pour objectif de recueillir les causes aboutissant à des effets de manière méthodique.

Dans le cas qui nous intéresse, les effets sont représentés par les CQA et les causes par les MA et PP. Chaque embranchement du diagramme représente un ensemble de paramètres organisés et liés à une même action (*Figure 10 ; annexe 2 p68*). Ainsi, les PP sont répartis selon les étapes du processus de fabrication (ex : mélange, granulation, séchage...) (*annexe 3 p70*).

¹⁵ Remue-méninges

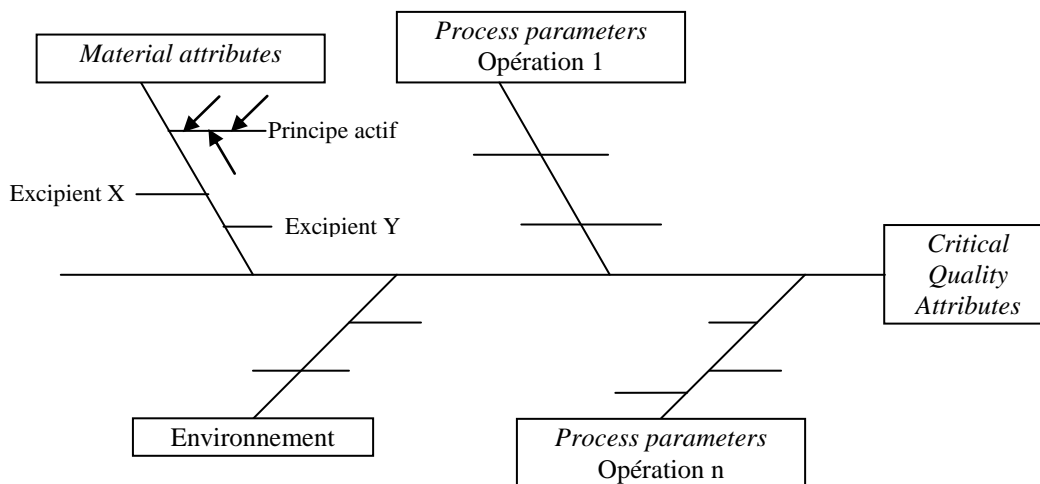


Figure 10 : modèle de diagramme d'Ishikawa

2.2.4. Relation entre les *material attributes*, *process parameters* et les *critical quality attributes*

Certains paramètres (MA et PP) influencent les CQA et par conséquent la qualité désirée du produit. Le niveau d'influence doit être qualifié selon la criticité engendrée. Sanofi-aventis a mis en place une échelle de risque à trois niveaux (15):

- risque faible : la variation des paramètres n'influence pas le CQA,
- paramètre clé : la variation des paramètres influence le CQA de façon non significative,
- risque critique : la variation des paramètres influence significativement le CQA.

Les essais à prévoir afin d'évaluer ce risque et leurs résultats sont consignés dans une matrice d'évaluation de risque : la criticité des MA et PP par rapport à leur influence sur le(s) CQA est représentée par une couleur (vert, jaune et rouge pour les risques faibles, les paramètres clés et les risques élevés).

↳ Matrices d'évaluation de risque

Les matrices sont des tableaux doubles entrées (*Tableau 1*). Trois types de matrices sont distingués au cours du développement : la matrice initiale, les matrices revues et la matrice finale (*annexe 4 p73 et annexe 5 p74*).

Tableau 1 : matrice d'évaluation de risque

	<i>Critical Quality Attributes</i>				
	CQA 1	CQA 2	CQA 3	CQA 4	CQA n
Opération 1					
Paramètre 1					
Paramètre 2					
Paramètre n					
Opération 2					
Paramètre 1					
Paramètre 2					
Paramètre n					

La matrice initiale est établie à partir des connaissances préalables et a pour objectif de prioriser les essais à effectuer. Tous les paramètres sont classés selon un schéma binaire : risque faible ou risque potentiel (y compris le risque inconnu) (Figure 11).

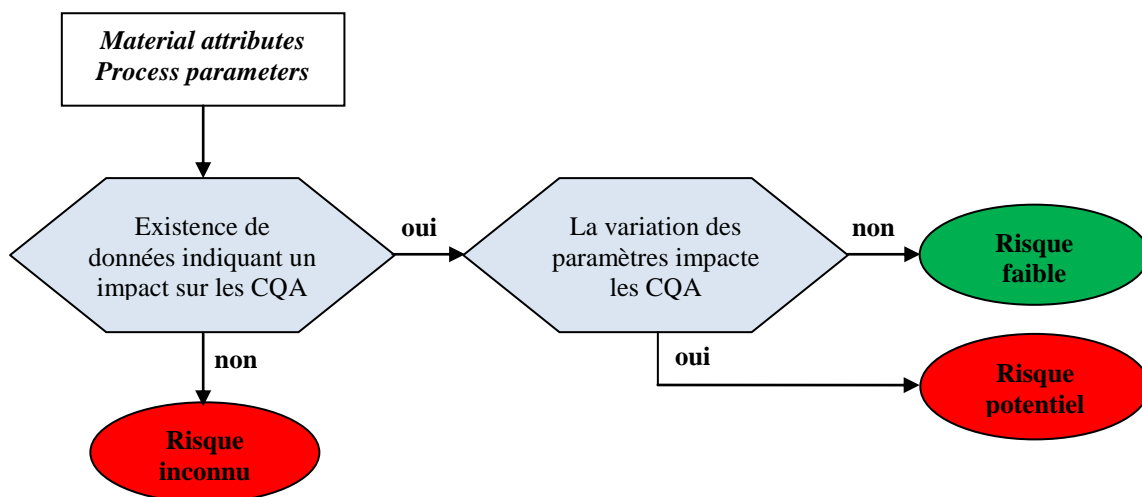


Figure 11 : schéma de décision du niveau de risque qualité pour une matrice initiale d'évaluation de risque

Lorsque la matrice est achevée, les premiers essais de formulation, basés sur les risques potentiels et inconnus, sont réalisés et les résultats permettent d'établir les matrices revues d'évaluation de risque. Les paramètres (MA et PP) de niveau de risque élevé (couleur rouge) de la première analyse deviennent des risque faibles, critiques ou des paramètres clés de la qualité du produit (Figure 12).

Les matrices revues d'évaluation de risque évoluent périodiquement au cours du développement et servent à réévaluer le niveau de risque attribué aux paramètres et à

déterminer les études complémentaires à réaliser. Les résultats de chaque essai sont classés suivant l'échelle de risque en place, c'est-à-dire en fonction de la fourchette de variation du paramètre et de son niveau d'influence sur le CQA, mais également selon la capacité à contrôler le paramètre :

- un paramètre pouvant varier à l'intérieur d'une large gamme sans avoir d'impact significatif sur un CQA est un paramètre clé,
- un paramètre dont la faible variation influence significativement un CQA est un paramètre critique,
- un paramètre ne pouvant être fixé ou contrôlé est également un paramètre critique.

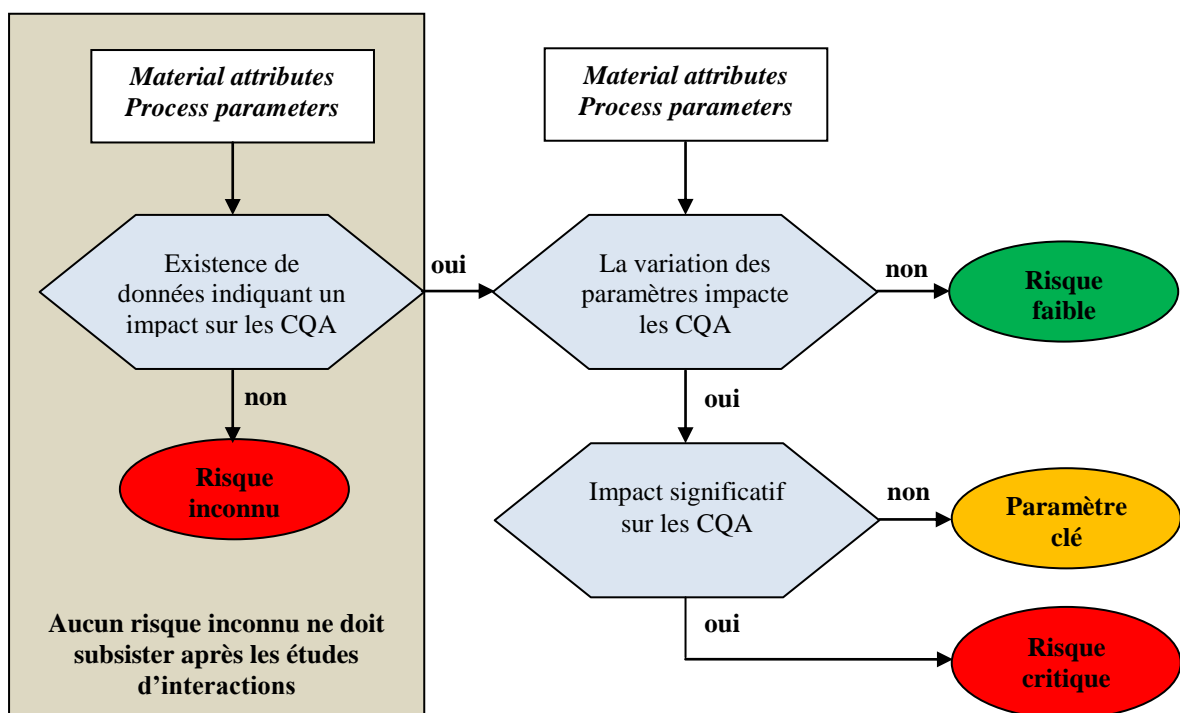


Figure 12 : schéma de prise de décision du niveau de risque qualité pour une matrice revue d'évaluation de risque

L'ensemble des matrices revues sert à l'établissement du *design space* (voir §2.3), de la stratégie de contrôle et de la matrice finale d'évaluation de risque qualité.

La matrice finale est l'ultime matrice d'évaluation de risque établie après la transposition industrielle. Elle définit les *critical material attributes* et les *critical process parameters*. Elle évalue également la réduction potentielle du niveau de risque des paramètres clés et critiques de la dernière matrice revue en fonction de la stratégie de contrôle mise en place.

Toutes ces matrices sont la représentation des interactions potentielles entre les différents facteurs, mais elles ne déterminent pas le nombre d'essais à réaliser afin d'évaluer ces interactions. Pour cela il faut établir des plans d'expériences.

↳ Plan d'expériences

Un plan d'expériences est un outil statistique permettant de créer une suite ordonnée d'essais. Il existe plusieurs types de plan d'expériences notamment le « plan factoriel » reconnu pour son efficacité dans les études multifactorielles. Il consiste à étudier l'influence de plusieurs facteurs sur un résultat, ainsi que leurs interactions mutuelles, en les faisant varier simultanément.

De plus les plans réduisent le nombre d'essais à effectuer au minimum nécessaire afin d'obtenir des résultats significatifs et exploitables. Ainsi le coût des expérimentations est minimisé : gain de matière, de temps, de main d'œuvre...

Enfin la modélisation aisée des résultats des plans d'expériences fournit des représentations simples à présenter à des non spécialistes des statistiques. Ces résultats seront utilisés pour la réalisation de *design space*.

2.3. Le Design Space (DS)

Le *design space* est un élément important du *quality by design*. Il est la représentation de la « combinaison multidimensionnelle et de l'interaction des variables d'entrées (par exemple des attributs matière) et des paramètres de procédé qui ont démontré être des facteurs pertinents de l'assurance qualité » (traduit de l'ICH Q8).

Le DS est un espace représentant la haute compréhension des influences des attributs (MA et PP), et notamment des attributs critiques (CMA et CPP), entre eux et sur les CQA. Il est inclus dans l'espace de connaissance (domaine global expérimenté) et comprend l'espace de contrôle (domaine dans lequel le processus commercial sera exécuté et contrôlé) (*Figure 13*).

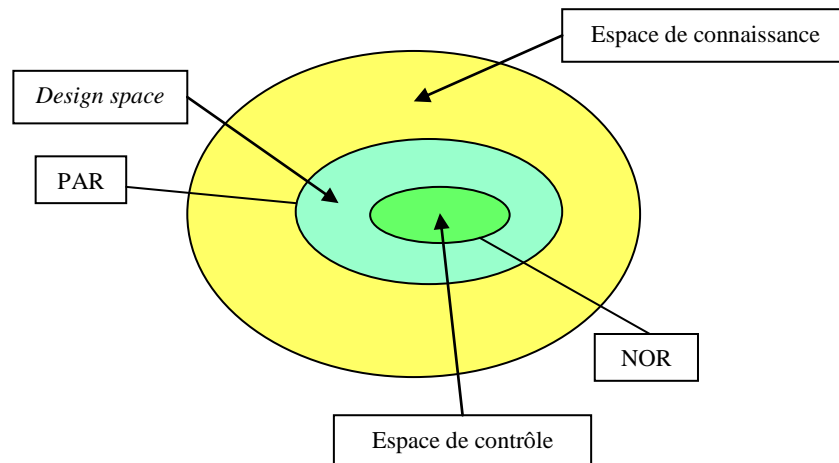


Figure 13 : interaction entre l'espace de connaissance, le *design space*, et l'espace de contrôle

Les DS sont élaborés grâce aux résultats d'expériences. Leurs limites acceptées lors du projet de développement sont les *proven acceptable range*¹⁶ (PAR) : limite de l'espace dans lequel la qualité désirée du produit est assurée. Les PAR incluent les *normal operating range*¹⁷ (NOR) qui sont les limites de l'espace de contrôle lors d'une production commerciale.

L'ICH Q8 propose des exemples de construction de *design space* pour une meilleure compréhension de leur réalisation. Les deux exemples suivants sont extraits de cette recommandation.

↳ Exemple 1 : deux paramètres influençant un *critical quality attribute*

Les paramètres 1 et 2, par exemple la quantité d'eau et la taille des grains, sont des facteurs d'une opération de granulation influençant le taux de dissolution (CQA) d'un comprimé. Suite à différents essais, le graphique du pourcentage de dissolution en fonction des deux paramètres est établi (*Figure 14*).

¹⁶ Limite acceptable prouvée

¹⁷ Limite normale d'opération

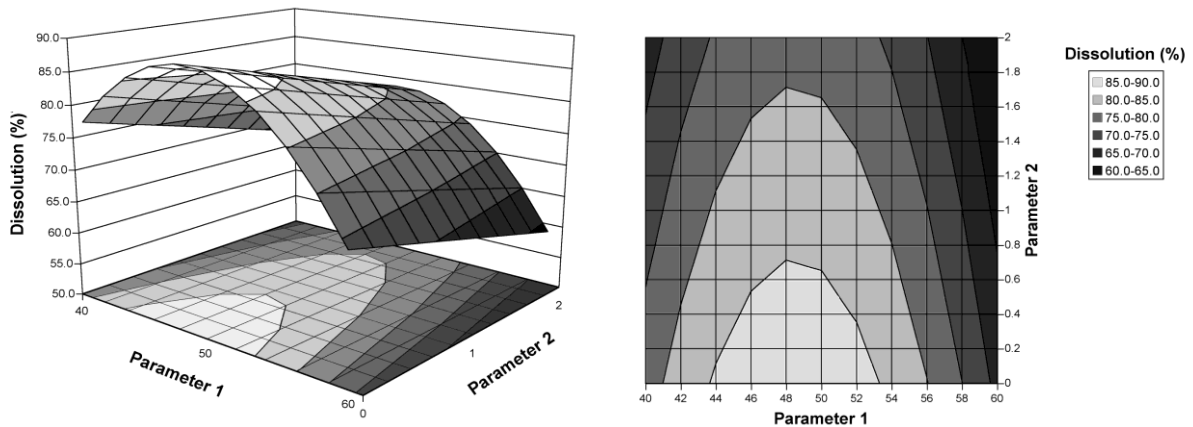


Figure 14 : pourcentage de dissolution d'un comprimé en fonction des paramètres 1 et 2

La fourchette de dissolution satisfaisante est fixée entre 80 et 100 pour cent : cet espace représente le *design space*. Les limites de ce dernier peuvent être définies par une relation mathématique linéaire ou non linéaire entre les deux paramètres (*Figure 15*).

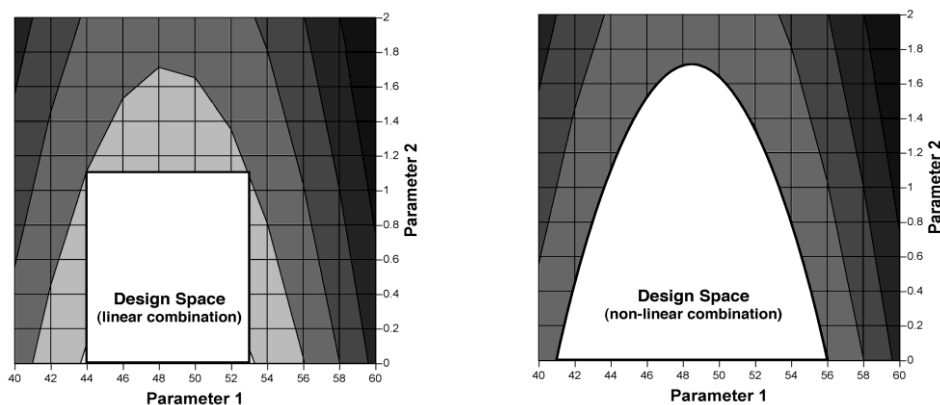


Figure 15 : représentation d'un design space

Contrairement à l'approche non linéaire, l'approche linéaire ne possède pas une fourchette d'exploitation maximale, mais elle est mathématiquement plus simple à mettre en œuvre.

↳ Exemple 2 : deux paramètres influençant deux *critical quality attributes*

Les paramètres 1 et 2 (voir exemple 1) influencent, en plus de la dissolution, la friabilité du comprimé. Les résultats des différents essais sont représentés graphiquement et le taux de friabilité acceptable est fixé à 2 pour cent maximum (*Figure 16*).

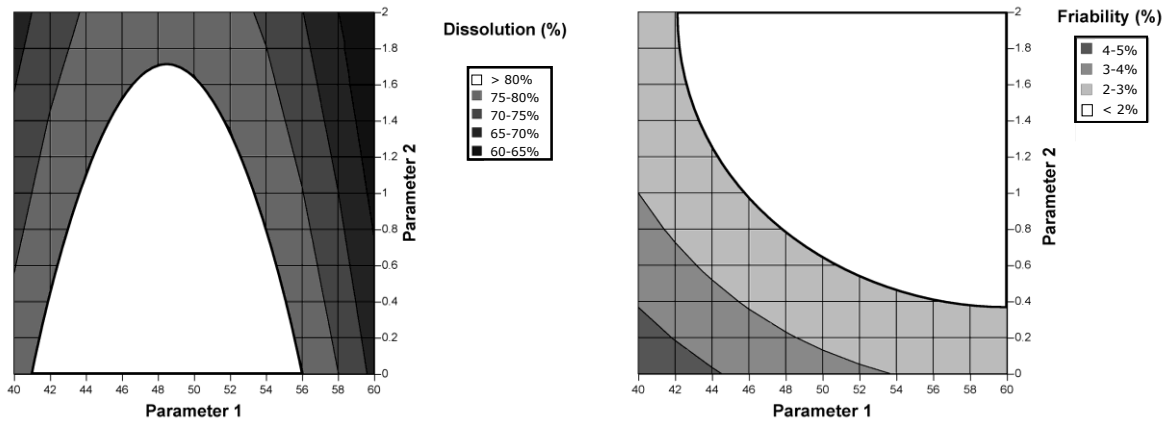


Figure 16 : représentation des valeurs acceptables du taux de dissolution et du taux de friabilité en fonction des paramètres 1 et 2

Dans ce cas, le *design space* proposé est la zone de chevauchement des deux domaines de valeurs acceptables (Figure 17).

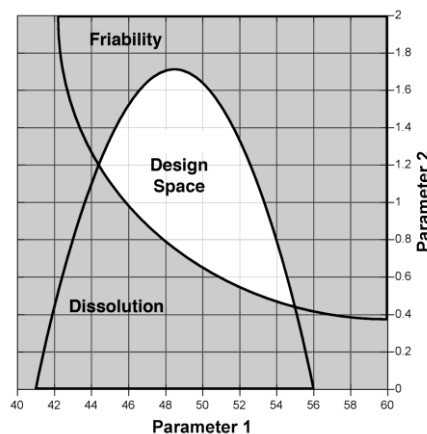


Figure 17 : *design space* de paramètres influençant plusieurs CQA

Un autre exemple de DS établi par sanofi-aventis est présenté en annexe (*annexe 6 p77*).

Il faut noter que toutes les étapes du développement ne nécessitent pas l'établissement de *design space*. Lorsque la preuve est établie que les MA et PP n'ont pas d'interactions entre eux et n'influencent pas de CQA, une simple fourchette mono-factorielle de valeurs acceptables est suffisante.

Une fois les *design space* réalisés pour les paramètres désirés (surtout les CMA et CPP), il faut mettre en place un système permettant de s'assurer du maintien des valeurs de ces paramètres dans l'espace défini : la stratégie de contrôle.

2.4. Stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle est définie dans la recommandation ICH Q10 comme « *un ensemble planifié de contrôles, obtenu par la compréhension du produit et de son procédé de fabrication, qui assure la performance du procédé et la qualité du produit* ».

Cette stratégie décrit les mesures à prendre pour le contrôle des matières, du produit fini et de ses intermédiaires de fabrication, des équipements mais aussi des utilités telles que les systèmes informatiques. Le but étant d'assurer que les critères d'acceptation des CQA sont toujours atteints.

L'utilisation d'une approche de développement pharmaceutique selon le *quality by design* aboutit à une compréhension des variations impactant la qualité finale du produit. Ces nouvelles connaissances, dont certaines sont explicitées dans les *design space*, donnent l'opportunité d'établir des contrôles ciblés pendant le procédé et de réduire les contrôles en fin de production (*Figure 18*).

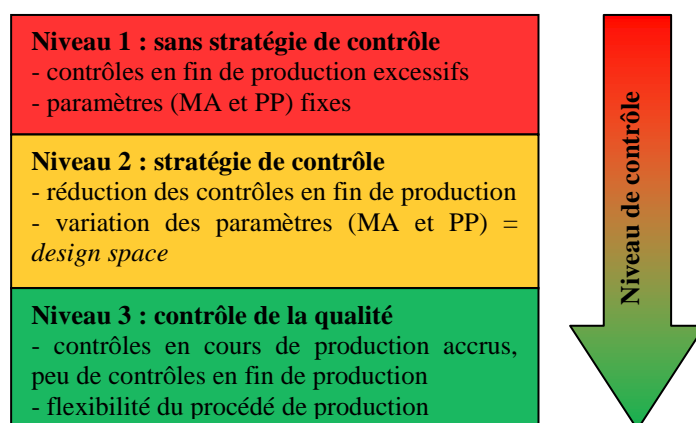


Figure 18 : nécessité de la stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle doit prendre en compte toutes les opérations de la production du produit, notamment celles impliquant des paramètres critiques (CMA et CPP), afin de diminuer les variations de qualité du produit. Ainsi certains contrôles se basent sur les données des *design space* et/ou utilisent des outils PAT (*Process Analytical Technology*¹⁸) (*Figure 19*)

¹⁸ Technologie de procédé analytique

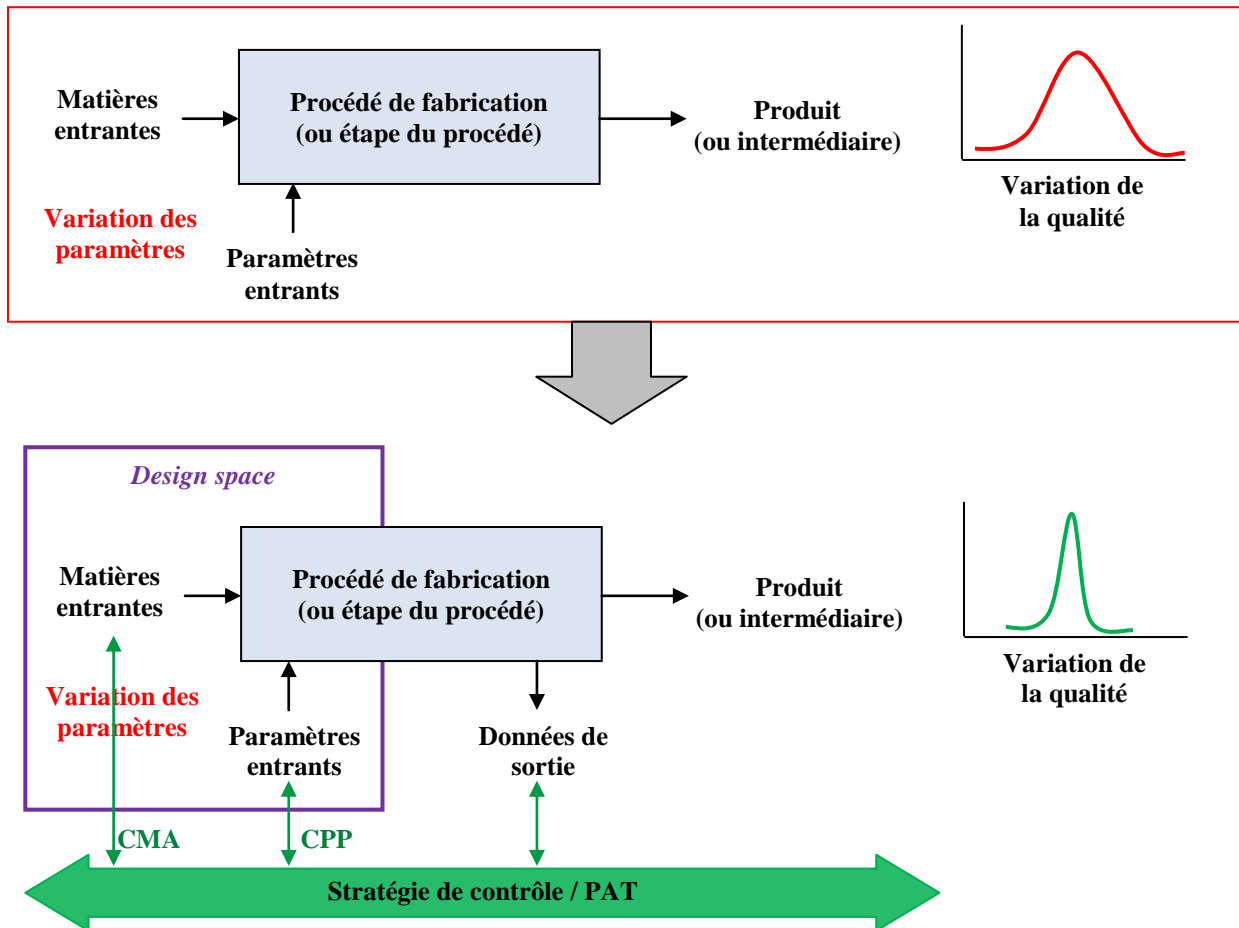


Figure 19 : stratégie de contrôle, *design space* et PAT

La première stratégie de contrôle est proposée après les études de transposition à l'échelle pilote, puis évolue et est confirmée après le passage à l'échelle industrielle.

↳ Les outils PAT

Le PAT est « *un système permettant de définir, d'analyser et de contrôler le procédé de fabrication par la mesure en temps réel des paramètres de qualité et de performance critiques des matières premières, des matériaux et des procédés en vue de garantir la qualité du produit fini* » (16).

Il est important de noter que le terme *analytical* dans *process analytical technology* inclut de façon générale les analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques et les analyses de risque.

Le système PAT a pour objectif de permettre aux industriels de :

- réduire le temps du cycle de production, par l'utilisation de système de contrôle et de mesure « en ligne »,

- prévenir les rebuts et les retraitements,
- favoriser la libération en temps réel¹⁹,
- augmenter l'automatisation pour améliorer la sécurité des opérateurs et réduire les erreurs humaines,
- perfectionner l'utilisation des énergies et matériels et augmenter les capacités,
- faciliter les procédés continus pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités.

Les outils du système PAT sont regroupés en quatre catégories :

1. les outils de conception, d'acquisition de données et d'analyse

Ils représentent les éléments permettant un gain de connaissance scientifique, notamment par l'étude des relations multifactorielles des attributs qualité. Ainsi les méthodes de simulations de procédés ou les méthodes d'analyses statistiques telles que les plans d'expériences font partie de cette catégorie d'outil PAT.

2. Les outils de contrôle de production

Ce sont les outils de mesure et de contrôle des paramètres critiques à la qualité. Par exemple le monitoring d'un paramètre et son contrôle afin de vérifier qu'il se trouve dans des valeurs acceptables (ex : *design space*).

Il est aisé de comprendre, par ces deux catégories d'outils PAT, l'implication de ce système dans la méthodologie du *quality by design*.

3. les détecteurs ou analyseurs

Ce sont les appareillages de mesures des valeurs qualité à contrôler : mesures environnementales (température, pression), chimique, physique... Ces détecteurs, dont la plupart permettent l'exploitation des résultats en temps réel, sont disposés *at-line*²⁰, *on-line*²¹ ou *in-line*²².

¹⁹ Capacité à évaluer et assurer la qualité acceptable d'un produit fini ou en cours de production en se basant sur les données du procédé.

²⁰ Analyseur proche de la ligne de production : échantillon retiré et isolé de la production avant d'être analysé à proximité

²¹ Analyseur sur la ligne de production : échantillon dévié de la production avec possible retour dans le procédé après analyse

²² Analyseur inclus dans la ligne de production : analyse de l'échantillon sans retrait de la production

4. l'amélioration continue et la gestion des connaissances

Toutes les données recueillies durant le cycle de vie du produit constituent une base de connaissances scientifiques utilisable pour l'amélioration du procédé et la communication avec les agences réglementaires. Ces connaissances doivent être correctement gérées pour une exploitation optimale. Traditionnellement, ces données sont dans des rapports écrits (rapport papier), mais il est préférable d'opter pour un système informatisé de gestion de données.

La mise en œuvre du *quality by design* dans sa globalité permet aux entreprises d'accroître leurs connaissances scientifiques et de réaliser de nombreux gains, aussi bien financiers que réglementaires.

2.5. Les bénéfices de la méthode *quality by design*

Les bénéfices d'un développement pharmaceutique selon la méthode du *quality by design* sont nombreux. Ils peuvent être classés en trois catégories (non exhaustives) :

- l'augmentation de l'efficacité du développement
- l'amélioration de la production
- les propositions de flexibilités réglementaires

↳ Le développement

La mise en place d'un développement de produit par le *quality by design* peut, initialement, augmenter le temps de développement. Cependant, il ne faut pas voir cet inconvénient comme tel, mais plutôt comme une nouvelle façon de travailler permettant d'établir un procédé plus robuste et mieux contrôlé. Une meilleure gestion des moyens à mettre en œuvre au cours du développement permet également une optimisation des plannings et du temps de travail et donc un gain de temps par la suite. De plus, le QbD nécessite un travail collectif et multidisciplinaire. La communication entre les diverses équipes de développement, de production, de contrôle et réglementaire augmente l'efficacité des différentes phases du projet.

↳ La production

En production les coûts de non qualité ainsi que le temps de production sont réduits grâce aux outils permettant une libération en temps réel : diminution de l'attente des résultats d'analyses sur produit fini, diminution des lots finaux rejetés.

En cas de problème lors d'une production en routine (ou de réclamation), les données scientifiques et toutes les connaissances enregistrées au cours du développement sont utilisées pour déterminer rapidement la cause et ainsi réduire le temps des investigations.

Enfin, le QbD suggère des études approfondies de transposition, introduisant de ce fait des facilités pour les entreprises à changer d'échelle de production, voire de site de production.

↳ La flexibilité réglementaire

La démonstration et la justification d'un procédé basé sur la gestion du risque qualité et les connaissances scientifiques peut permettre certaines flexibilités réglementaires comme, par exemple, faciliter les décisions des autorités à approuver un dossier de soumission.

Il est écrit dans la recommandation ICH Q8 que « *travailler à l'intérieur d'un design space n'est pas considéré comme un changement* ». Cela suggère :

- une réduction des dossiers de soumissions en post-approbation,
- la possibilité d'améliorer un procédé de fabrication, à l'intérieur d'un *design space* décrit et approuvé dans le dossier, sans revue supplémentaire par les autorités réglementaires.

Cette étude bibliographique met en évidence une certaine complexité de la philosophie du *quality by design*. Cependant, cette complexité apparente est modérée par sa logique de conception. Ainsi le *quality by design* permet de concevoir un processus de développement pharmaceutique, non pas figé, mais évolutif à l'intérieur d'espaces assurant *in fine* la qualité du produit.

3. Le *quality by design* appliqué au centre de développement industriel

Cette partie présente le travail que j'ai effectué pour le centre ID&I, dont l'objectif était de mettre en place un processus de développement selon le concept du *quality by design*, adapté à leurs activités. Dans un premier temps, j'ai cherché à regrouper les données que les guides de l'ICH peuvent procurer pour aider à la mise en place du *quality by design* à chaque étape du développement pharmaceutique. Dans un deuxième temps, j'ai réalisé un état des lieux des méthodes de développement appliquées au centre ID&I et je les ai comparées à la méthodologie du QbD : état des lieux de l'utilisation des outils du QbD et état des lieux des étapes du processus de développement lui-même. Enfin, j'ai élaboré un processus de développement selon les règles du *quality by design*. Ce dernier ne prend en compte ni les étapes précoces de recherche ni les phases d'essais cliniques.

3.1. Complémentarité des guides ICH Q8, Q9 et Q10

La complémentarité des guides Q8, Q9 et Q10 apporte les clés d'une approche moderne et systématique du développement et de la production pharmaceutique, basée sur les sciences et la gestion du risque :

- le *quality by design* procure l'assurance de la qualité du produit et des opportunités de flexibilités réglementaires (Q8),
- l'utilisation d'un procédé de gestion du risque qualité est bénéfique au regard des méthodes de développement et de production utilisées (Q9),
- l'application d'un système de qualité pharmaceutique approprié permet de faciliter l'amélioration continue du produit tout au long de son cycle de vie (Q10).

Ainsi, pour certaines étapes du développement (étape de formulation, de développement du procédé, de transposition et de production à l'échelle industrielle), les recommandations ICH fournissent un fil directeur pour la mise en place d'un système selon le *quality by design* (Tableau 2) (17).

Tableau 2 : complémentarité des guides ICH Q8, Q9 et Q10 pour la mise en place de *quality by design*

	ICH Q8 <i>Pharmaceutical Development</i>	ICH Q9 <i>Quality Risk Management</i>	ICH Q10 <i>Pharmaceutical Quality System</i>
FORMULATION			
Quality Target Product Profile (QTPP)	étude clinique et non clinique : biodisponibilité, pharmacocinétique, pharmacodynamie, sécurité	évaluation de risque : évaluation du besoin du patient et du risque potentiel du médicament	gestion des connaissances (support aux évaluations de risque et plan d'expériences) : - cahier de laboratoires - rapport de développement ...
Études de pré-formulation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ caractérisation du PA (propriété physique) ▪ stabilité chimique, dégradation, interactions potentielles ▪ développement des tests analytiques 	détermination des limites et des facteurs de risque pour la stabilité (physique et chimique)	
Essais de formulation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ compatibilité des excipients ▪ développement de la méthode de dissolution 	détermination des limites et des facteurs de risque d'interaction des excipients	
Sélection et optimisation de la formule	<ul style="list-style-type: none"> ▪ propriétés et caractérisation des substances ▪ détermination des quantités ▪ stabilité et conditions de conservation du produit ▪ relation In vivo/In vitro 	évaluations des risques formels	
DEVELOPPEMENT DU PROCEDE DE FABRICATION			
Essais de procédé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ identification des étapes de procédé ▪ caractérisation des intermédiaires de procédé 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ détermination des limites et des facteurs de risque de chaque étape ▪ priorisation des risques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lots d'enregistrement et directives opérationnelles de fabrication ▪ rapport de transposition ▪ identification et sélection des fournisseurs de matières premières répondant aux critères désirés
Développement du procédé et optimisation (laboratoire)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ plan d'expériences : interactions (MA & PP) ▪ <i>design space</i> ▪ limites opérationnelles pour les facteurs sans influence sur la transposition ▪ compréhension des opérations critiques du procédé 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ évaluation de risque : détermination des paramètres impactant la qualité du produit ▪ détermination des étapes critique du procédé, des CMA et CPP ▪ proposition de transposition 	
Développement du procédé et optimisation (pilote)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ plan d'expérience et modélisation des effets de la transposition ▪ révision des <i>design space</i> ▪ mise en place des tests sur ligne 	élaboration de la stratégie de contrôle (y compris pour le contrôle des risques liés à la transposition)	
TRANSPPOSITION			
Transposition	<ul style="list-style-type: none"> ▪ augmentation des connaissances : produit et procédé de fabrication ▪ connaissances acquises : support à la transposition industrielle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ amélioration de l'efficacité de la stratégie de contrôle ▪ contribue à la validation du procédé et à l'amélioration continue 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ indications préliminaires sur les performances du procédé et ses facultés à la transposition ▪ amélioration de la stratégie de contrôle pour les activités de transfert et de transposition

	ICH Q8 <i>Pharmaceutical Development</i>	ICH Q9 <i>Quality Risk Management</i>	ICH Q10 <i>Pharmaceutical Quality System</i>
PRODUCTION A L'ECHELLE INDUSTRIELLE			
Production à l'échelle industrielle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ définition du procédé commercial ▪ vérification du procédé de fabrication et ses limites (<i>design space</i>) ▪ Mise en œuvre des technologies de mesure en ligne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stratégie de contrôle pour la production commerciale (contrôle en cours de production, en fin de production, contrôle des matières premières, contrôle des changements...) ▪ contrôle et vérification des procédures (plans, <i>design space</i>, décision en cas de non-conformité...) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ procédures spécifiques au processus d'exploitation (ex : <i>design space</i>) ▪ support documentaire aux tests sur ligne ▪ validation : démonstration de la reproductibilité du procédé de fabrication et des méthodes analytiques ▪ enregistrement / stockage des rapports de développement, d'analyse de risque...
Vérification du procédé et amélioration continue	<ul style="list-style-type: none"> ▪ suivi des analyses et des tendances ▪ évaluation de l'impact d'un changement de procédé sur le produit (et intermédiaires) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gestion des risques lors d'un changement de procédé ou de matière ▪ revue des risques lors d'audits / inspections ▪ mise en œuvre des CAPA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ procédures relatives aux : <ul style="list-style-type: none"> - processus de contrôle - limites d'action - contrôles des changements ▪ maintenance et mise à jour de la gestion des connaissances

3.2. États des lieux du Centre ID&I de Compiègne

Les états des lieux des outils du QbD et du processus de développement sont réalisés dans le but d'évaluer les améliorations à apporter aux méthodes actuelles utilisées au centre ID&I afin de mieux correspondre au concept du *quality by design*.

3.2.1. **État des lieux des éléments du *quality by design***

↳ Rédaction du *quality target product profile*

Lors d'un projet de développement de produit pharmaceutique, un document nommé « cahier des charges » est rédigé. Ce document regroupe toutes les informations relatives au projet. La rédaction de la partie « produit » du cahier des charges correspond à la définition du QTPP et a été renommée, fin 2010, *Target Product Profile*.

↳ Identification des *critical quality attributes, material attributes* et *process parameters*

Basé sur la bibliographie, les différentes expériences et les formules similaires au projet de développement, un rapport appelé « rapport de synthèse » est édité. Ce rapport synthétise les données relatives à la qualité du produit, aux caractéristiques des matières et aux procédés de fabrication applicables (avec des recommandations sur les paramètres du procédé). Cependant ce document ne liste ni les CQA ni les MA et PP de manière précise.

Afin que le rapport de synthèse soit établi selon le QbD, je propose d'y intégrer une liste exhaustive des CQA identifiés, ainsi qu'une représentation graphique des MA et PP liés aux CQA (tableau ou diagramme d'Ishikawa, tel qu'il est suggéré dans l'ICH Q8).

De plus, je propose l'établissement de documents de références regroupant des listes de CQA en fonction des formes pharmaceutiques et des listes de PP établies par procédé de fabrication et par opération du dit procédé. Cette source documentaire serait un gain de temps lors de l'identification des CQA, MA et PP pour un projet. La révision de ces listes devra se faire à chaque fois qu'un gain de connaissance le permet.

↳ Évaluation de risque : interaction entre *critical quality attributes, material attributes* et *process parameters*

L'utilisation de plans d'expériences afin d'évaluer l'influence de certains paramètres sur la qualité du produit se pratique déjà au sein du centre ID&I. Cependant, les matrices d'évaluation de risque qualité, mentionnées dans le guide du groupe sanofi-aventis pour évaluer la criticité de l'impact qualité, ne sont à ce jour pas utilisées.

↳ Le *design space*

Les représentations graphiques des résultats des expériences pratiquées tout au long du développement correspondent à la définition des DS. Cependant, elles ne sont utilisées que pour fixer les valeurs optimales des paramètres (MA et PP). Aucun ensemble de valeurs (gamme de valeurs) n'est utilisé.

↳ La stratégie de contrôle

Certains outils PAT, élément de la stratégie de contrôle, sont en place au centre ID&I (par exemple l'utilisation de détecteurs environnementaux avec enregistrement des données en temps réel). Néanmoins, leur utilisation n'est pas définie au cours du projet de développement et aucun rapport de stratégie de contrôle n'est établi pour chaque étape du produit en développement.

↩ Bilan

Tableau 3 : bilan de l'état des lieux de la mise en place des éléments du *quality by design*

<i>quality target product profile</i>	en place
identification CQA, MA et PP	à améliorer
interaction CQA ↔ MA / PP	à améliorer
<i>design space</i>	à améliorer
stratégie de contrôle	à mettre en place

3.2.2. État des lieux du processus de développement

Un processus de développement industriel s'articule autour de quatre axes principaux :

- la formulation,
- le développement du procédé de fabrication,
- la transposition,
- et la validation du procédé commercial.

La stratégie actuelle de développement du centre ID&I est découpée en six étapes, précédées d'une étape de pré-formulation :

- le développement de prototypes de formulation,
- le développement de la formulation commerciale,
- le développement du procédé de fabrication,
- la transposition de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote,
- la transposition à l'échelle industrielle,
- et la validation du procédé.

Avant de pouvoir passer d'une étape à l'autre, chacune d'elle doit être approuvée par un comité d'approbation, formé des différents représentants du projet. Il faut noter, qu'en fonction du projet de développement, toutes les étapes ne sont pas à réaliser ou à mettre en œuvre dans leur intégralité.

↳ les études de pré-formulation

Avant de débiter les études de développement de formulation, une revue des caractéristiques physico-chimique (solubilité, sensibilité à la lumière ou à l'humidité, point de fusion...) et biologique (métabolisation, pharmacocinétique...) du principe actif doit être menée. Des études de compatibilité entre le PA et les excipients retenus sont également réalisées pendant cette période. Enfin cette étape préliminaire fournit des recommandations sur la qualité du PA à utiliser, et évalue le procédé le plus adéquat à la fabrication de la forme pharmaceutique requise.

↳ étape 1 : le développement de prototypes de formulation

En se basant sur l'étude de pré-formulation, l'objectif est de développer plusieurs formulations en utilisant un ou plusieurs procédés de fabrication. Puis, les deux ou trois prototypes qui correspondent le mieux aux attentes décrites dans le cahier des charges, sont placés en stabilité (stabilité accélérée et en conditions normales si nécessaire). En fonction des résultats de stabilité, la meilleure formule est sélectionnée.

↳ étape 2 : le développement de la formulation commerciale

À ce stade, le procédé de fabrication est développé et la formulation est optimisée qualitativement et quantitativement, à l'échelle du laboratoire. Il est nécessaire de prendre en compte le lien entre la formulation et le procédé. Des lots de démonstration sont produits et mis en stabilité : produit seul et avec un conditionnement primaire. Enfin, des recommandations pour l'optimisation du procédé sont émises.

↳ étape 3 : le développement du procédé de fabrication

Les objectifs sont d'optimiser le procédé de fabrication, de déterminer les paramètres influençant la qualité du produit et d'évaluer la robustesse de ce procédé vis-à-vis de la variation des paramètres dit critiques. À cette étape, les contrôles en cours de production à mettre en place sont identifiés et définis, et des recommandations sur la transposition sont établies.

↳ étape 4 : la transposition de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote

Cette étape regroupe la transposition elle-même et les études de robustesse qui en résultent. La transposition adapte le procédé de fabrication à une échelle plus représentative d'une

production commerciale (notamment au niveau des équipements utilisés) et permet de faire des recommandations vis-à-vis des contrôles en cours de production à mettre en place.

Les études de robustesses ciblent à la fois la robustesse du procédé lui-même et la robustesse dite de « qualité physique » des matières :

- robustesse du procédé : elle évalue les performances du procédé suite à un changement d'environnement de production
- robustesse de qualité physique : elle évalue le respect de la qualité finale du produit suite à un changement de qualité (caractéristiques) des matières (ex : matières provenant de différents fournisseurs).

↳ étape 5 : la transposition à l'échelle industrielle

La transposition à l'échelle industrielle ajuste les paramètres de fabrication de la formule développée à l'échelle de la production commerciale. Il est préférable d'effectuer cette opération sur le site de production définitif. Puis, le conditionnement primaire est sélectionné en fonction des résultats de stabilité et les lots de stabilité primaire²³ sont réalisés.

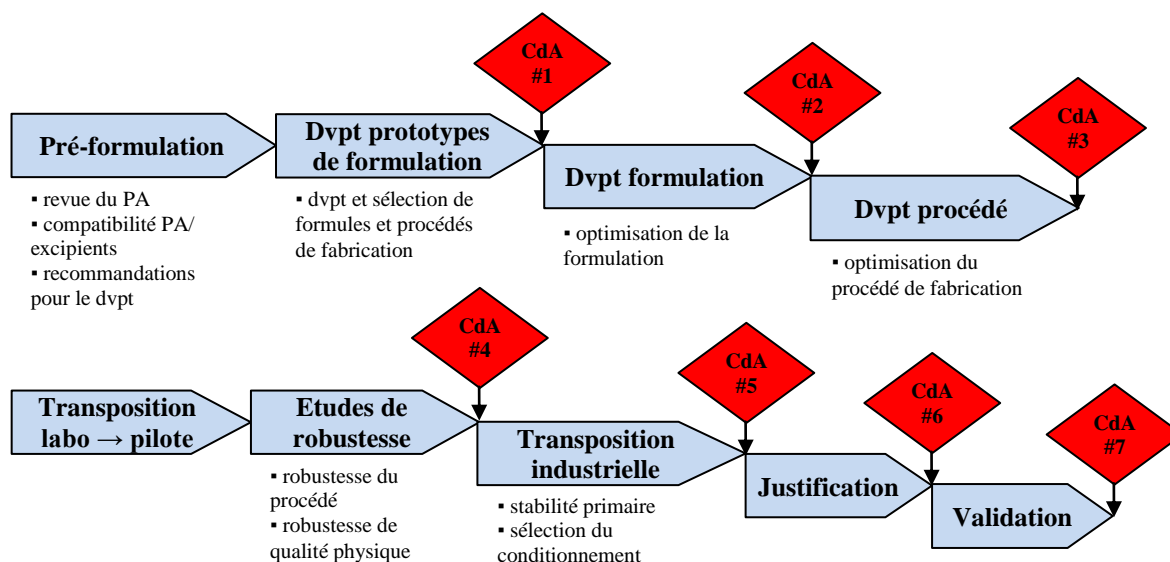
↳ étape 6 : la validation du procédé

Cette étape se subdivise en deux : la justification et la validation du procédé. La justification évalue la robustesse du procédé à l'échelle industrielle par rapport aux paramètres critiques. La validation démontre que le procédé développé conduit aux résultats escomptés.

↳ bilan

(voir Figure 20 ci-après)

²³ « Lots de substance active ou de produit (médicament) utilisé dans une étude de stabilité formelle, dont les données de stabilité sont soumises dans une demande d'enregistrement dans le but d'établir une périodicité de test ou une durée de vie ». (18)



dvpt = développement ; CdA = comité d'approbation ; labo = laboratoire

Figure 20 : processus de développement du centre ID&I Compiègne

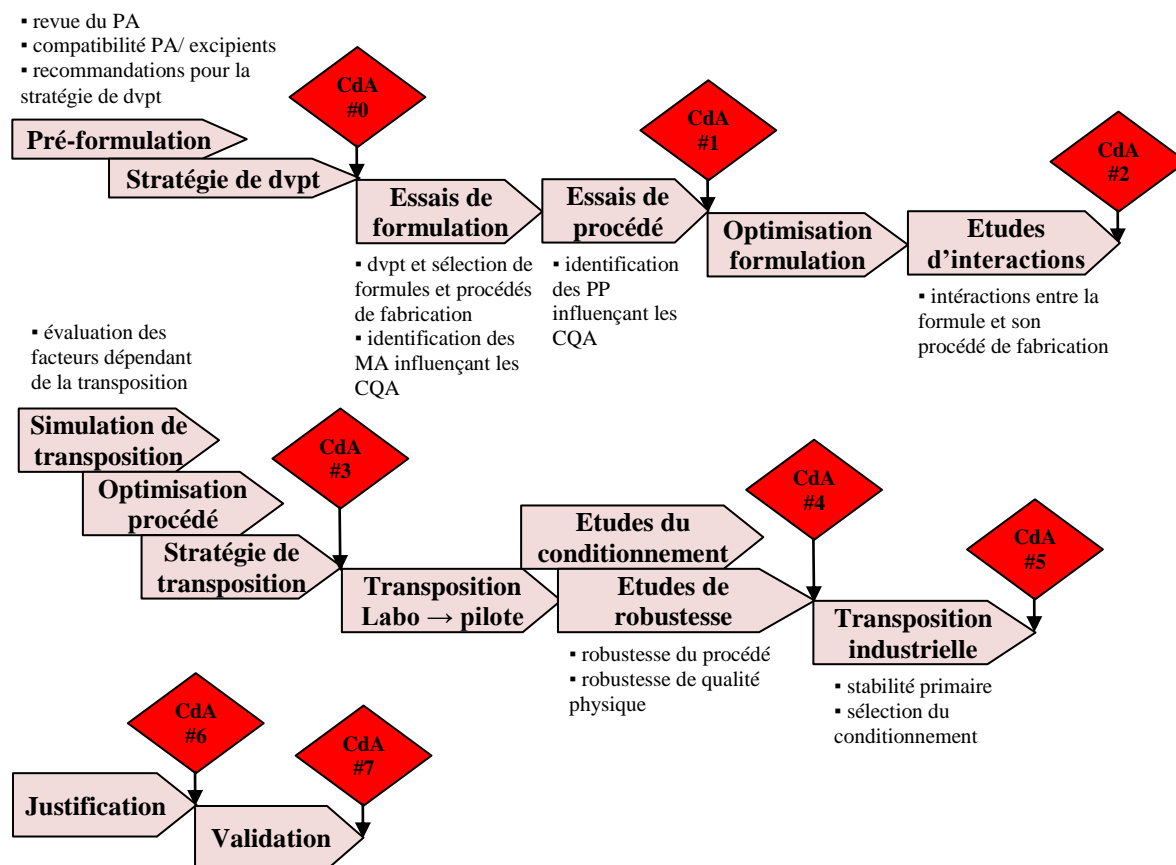
Ce processus de développement n'intègre ni l'identification des *material attributes* et *process parameters* ni leurs interactions. Il ne prend pas non plus en compte la relation existante entre un *design space* et l'échelle de production (relation expliquée au paragraphe 2.4.4 de la partie II du guide ICH Q8).

Afin d'améliorer ce schéma de développement pour correspondre aux attentes du *quality by design*, des étapes plus distinctes doivent être mise en place :

- des étapes d'essais de formulation et de procédé, permettant l'évaluation des MA et PP influençant la qualité du produit,
- des étapes d'anticipation et de stratégie de transposition, dans le but de déterminer les paramètres (*design space*) influencés par un changement d'échelle.

La révision de ce processus, en vue d'y intégrer les éléments du QbD, est également l'occasion de l'optimiser. Par exemple, une stratégie de développement, définissant l'organisation du projet, augmenterait la maîtrise du processus de développement.

Ainsi, je propose le schéma suivant (Figure 21) :



dvpt = développement ; CdA = comité d'approbation ; labo = laboratoire

Figure 21 : processus de développement selon le *quality by design*

La comparaison des deux processus est représentée en annexe (*annexe 7 p79*).

Une fois les états des lieux terminés, il faut expliquer le nouveau processus de développement établi.

3.3. Schéma détaillé du processus de développement selon le *quality by design*

Ce processus de développement selon le *quality by design* est défini en huit phases²⁴ (plus une étape d'étude du conditionnement), précédées d'une étape d'initiation :

- phase de pré-formulation et de stratégie de développement,
- phase d'essais de formulation et de procédé,

²⁴ Une phase représente l'ensemble des étapes du développement réalisées entre deux réunions du comité d'approbation

- phase d'optimisation de formulation et études d'interactions,
- phase de simulation de transposition, d'optimisation du procédé et de stratégie de transposition,
- phase de transposition pilote et d'études de robustesse,
- phase de transposition industrielle et de stabilité primaire,
- phase de justification du procédé,
- phase de validation du procédé.

Chacune de ces phases est détaillée dans les paragraphes suivants et accompagnée d'un schéma récapitulatif ainsi que d'informations complémentaires (encadré noir).

Schémas récapitulatifs :

Tous les schémas sont établis selon la légende ci-dessous.



Une représentation de l'intégralité des schémas est disponible en annexe (*annexe 8 p80*).

Informations complémentaires :

Ces informations sont inscrites dans un encadré noir, et informent sur l'échelle de production (laboratoire, pilote ou industrielle), l'environnement de travail (GMP ou non) et le domaine d'activité auquel l'étape de développement appartient (formulation, procédé, transposition). Ces domaines renseignent implicitement sur les équipes (qualification du personnel) à mettre en place pour l'étape de développement. Par exemple, une activité de formulation nécessite la présence dans l'équipe de travail de personnes qualifiées pour les études galéniques.

Remarque : il faut noter que le développement du conditionnement primaire s'effectue en parallèle du développement du produit. Les conditionnements se font dans un environnement GMP.

3.3.1. Étape d'initiation

Basé sur les études du marché OTC / CHC, les prévisions de ventes, les coûts de revient industriel... cette première étape définit le projet de développement et ses objectifs. Ainsi la première version du *quality target product profile* est rédigée, avec la liste des CQA, et le développement débute officiellement.

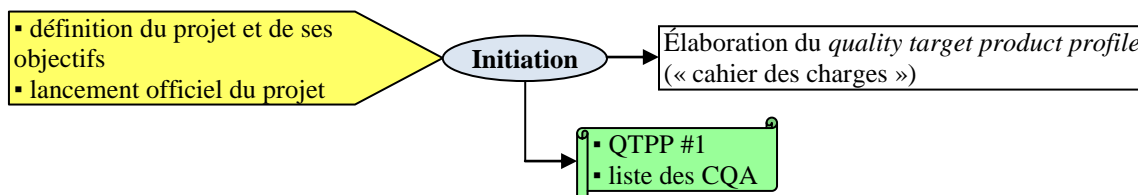


Figure 22 : étape d'initiation

3.3.2. Pré-formulation et stratégie de développement

↳ Étape de pré-formulation

- échelle : laboratoire
- environnement : GMP non obligatoire
- domaine d'activité : pré-formulation

Cette étape est similaire à celle décrite au paragraphe 3.3.2 « les études de pré-formulation » : revue des caractéristiques du principe actif, étude des formulations possibles, étude de compatibilité PA/excipients. Le rapport de pré-formulation peut également contenir des informations particulières suite à l'évaluation des risques spécifiques liés aux matières et procédés recommandés.

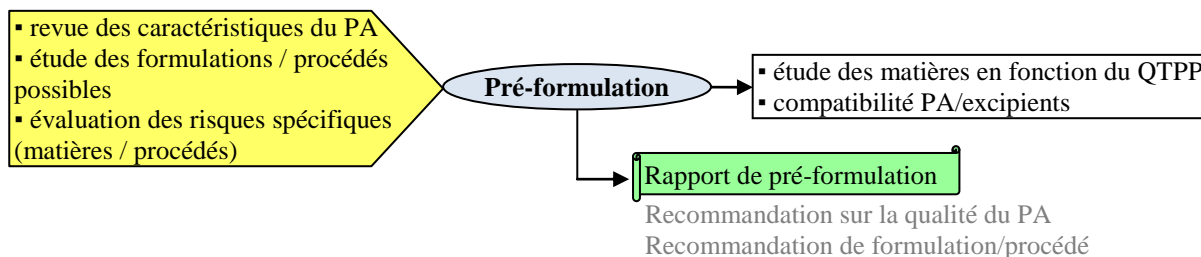


Figure 23 : étape de pré-formulation

↳ Stratégie de développement

L'objectif est de définir une stratégie dans le but d'atteindre les cibles décrites dans le QTPP. Dans un premier temps, des prototypes (formulations et procédés de fabrication associés) sont sélectionnés pour les futurs essais, selon les recommandations de l'étape précédente. Dans un second temps, les MA et PP sont identifiés, permettant l'élaboration de la matrice initiale d'évaluation de risque.

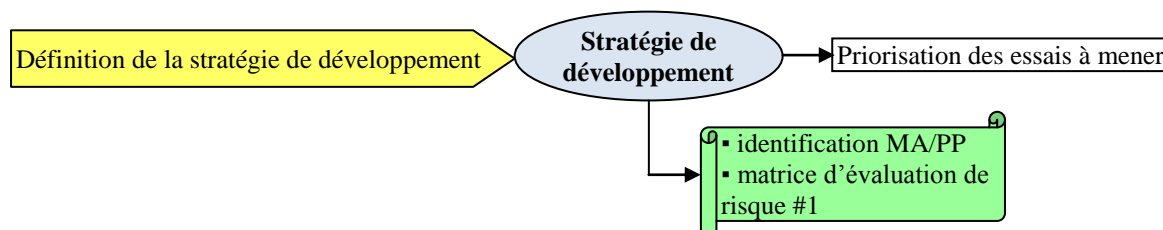


Figure 24 : étape de stratégie de développement

Ces trois premières étapes sont principalement basées sur les connaissances préalables. À l'issue de cette dernière étape, le comité d'approbation approuve le projet et sa stratégie de développement.

3.3.3. Essais de formulation et de procédé

Ayant sélectionné les prototypes à développer, selon les recommandations qualité de la pré-formulation, la phase suivante est l'étude des matières et des opérations de procédé, afin d'identifier ceux qui ont un impact sur les *critical quality attributes* du produit. À ce stade, la liste des CQA peut être revue.

↳ Essais de formulation

- échelle : laboratoire
- environnement : GMP non obligatoire
- domaine d'activité : formulation

L'objectif est de développer les prototypes de formulation et de déterminer les *materials attributes* influençant les CQA.

Pour atteindre cet objectif, des plans d'expériences sont réalisés en prenant comme facteurs principaux le type et le niveau de qualité des excipients et le niveau de qualité du principe actif. Les meilleures formulations sont ensuite placées en stabilité exploratoire en condition ICH²⁵ et la sélection finale de formulation se fait en fonction des résultats de cette stabilité.

À la fin de cette étape, la formule principale et son procédé de fabrication associé sont identifiés, et une première définition de la qualité des matières est établie (certains paramètres de qualité du PA, tels que son polymorphisme ou son état de cristallisation, sont fixés). Des recommandations sur les essais de procédé à venir peuvent également être rédigées.

Les premiers essais de conditionnement primaire sont menés en parallèle de ces essais de formulation. Il s'agit de sélectionner le conditionnement répondant aux spécificités du produit (sensibilités particulières : humidité, lumière...) et d'effectuer des études de compatibilité contenant/contenu.

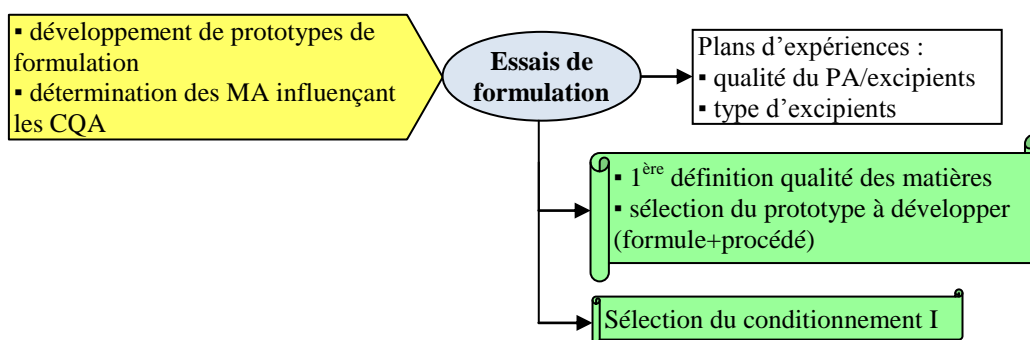


Figure 25 : étape d'essais de formulation

↳ Essais de procédé

- échelle : laboratoire
- environnement : GMP non obligatoire
- domaine d'activité : procédé

Il s'agit de déterminer les *process parameters* pouvant influencer les CQA, sans en chercher la cause ni évaluer le niveau de l'influence, afin de réduire le nombre de paramètres à étudier pour les prochaines étapes.

Les plans d'expériences réalisés ont donc pour but d'identifier les effets primaires des PP.

²⁵ 20°C / 60% RH ; 30°C / 65% RH ; 40°C / 75% RH

Les résultats de ces deux étapes sont décrits dans un rapport de formulation. Puis la matrice d'évaluation de risque initiale est revue et le QTPP complété.

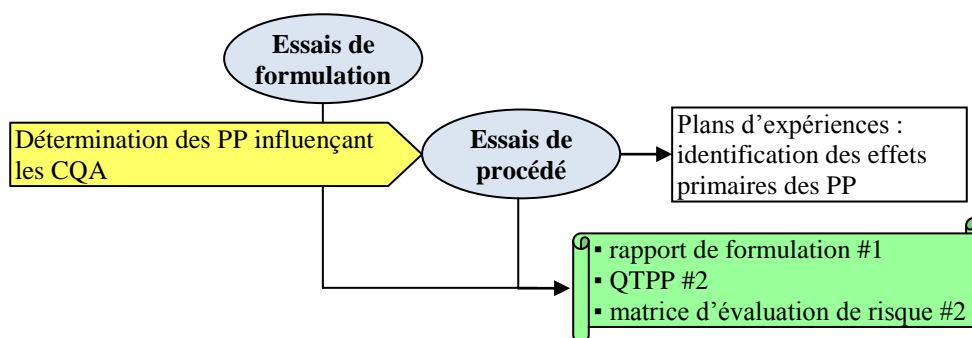


Figure 26 : étape d'essais de procédé

Le CdA approuve l'ensemble des documents et la poursuite du projet.

3.3.4. Optimisation de formulation et études d'interactions

↳ Optimisation de formulation

- échelle : laboratoire
- environnement : GMP non obligatoire
- domaine d'activité : formulation

L'optimisation de formulation développe la formule quantitative et évalue l'influence des MA, précédemment identifiés, sur les CQA. Cette étape suit généralement une phase d'optimisation succincte du procédé de fabrication, ce qui permet d'émettre des recommandations pour les études d'interactions (par exemple, une potentielle interaction entre un lubrifiant et un paramètre de procédé de compression).

Ainsi les plans d'expériences, basés sur les pourcentages d'excipients, aboutissent à l'établissement de *design space* de formulation. Ces variations de quantité d'excipient doivent être conséquentes afin de générer un large espace de connaissance.

Une fois la formule quantitative développée, des lots d'essais sont placés en stabilité : produit seul et en conditionnement primaire (validation de la sélection du conditionnement I).

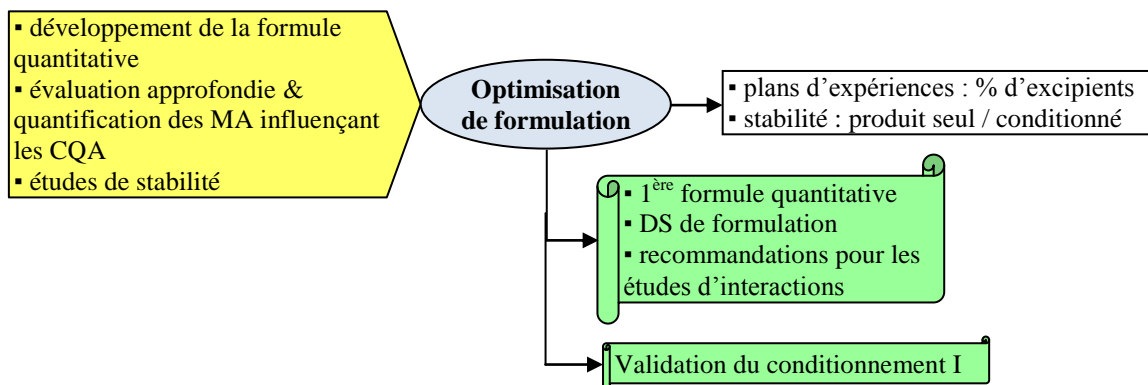


Figure 27 : étape d'optimisation de formulation

↳ Études d'interactions

- échelle : laboratoire
- environnement : GMP non obligatoire
- domaine d'activité : formulation / procédé

Les objectifs de ces études sont d'identifier et de quantifier les interactions entre les *matériel attributes* et les *process parameters*. Les facteurs des plans d'expériences, identifiés dans les matrices d'évaluation de risque, prennent en compte à la fois les PP et le pourcentage des excipients. Les résultats de ces expériences permettent l'évolution des DS de formulation.

Basé sur les données de ces deux étapes, le rapport de formulation, ainsi que les matrices d'évaluation de risque, sont revus et le *quality target product profile* est complété.

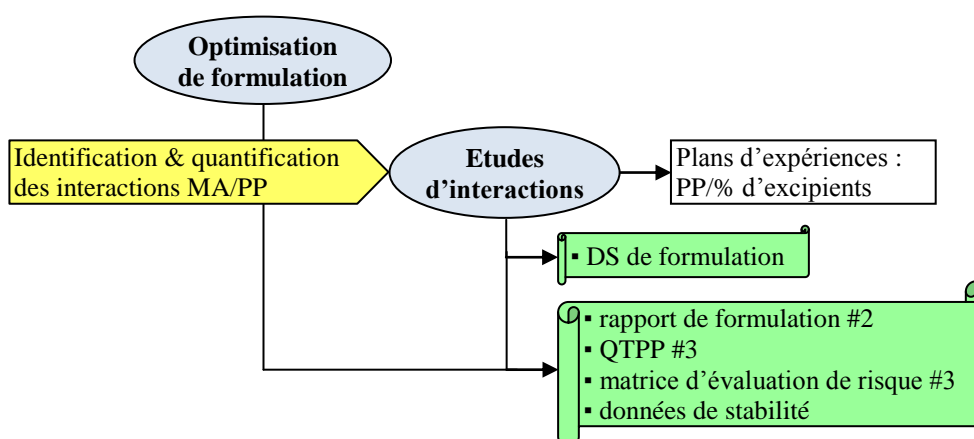


Figure 28 : étape des études d'interactions

Le comité d'approbation statue ensuite sur la suite du développement.

3.3.5. Simulation de transposition, optimisation du procédé et stratégie de transposition

↳ Simulation de transposition

- échelle : pilote
- environnement : GMP
- domaine d'activité : procédé / transposition

La simulation sert à prédire et/ou à identifier les problèmes liés au changement d'échelle de travail.

Dans un premier temps, il est nécessaire de rassembler toutes les connaissances préalables relatives au sujet de transposition et de collecter les données sur les différents équipements (il est préférable, lors d'une transposition, que les équipements de laboratoire, du pilote et industriel soient similaires).

Dans un deuxième temps, il faut déterminer si la simulation est réalisable. En cas de simulation impossible ou invalide, des essais à l'échelle pilote sont effectués afin d'augmenter les connaissances sur le comportement du paramètre en cause. Toutefois, une exception à cette règle doit être faite : des essais sont réalisés sur les paramètres dits critiques, même si la simulation est possible.

Le rapport de simulation de transposition est un support à la stratégie de transposition.

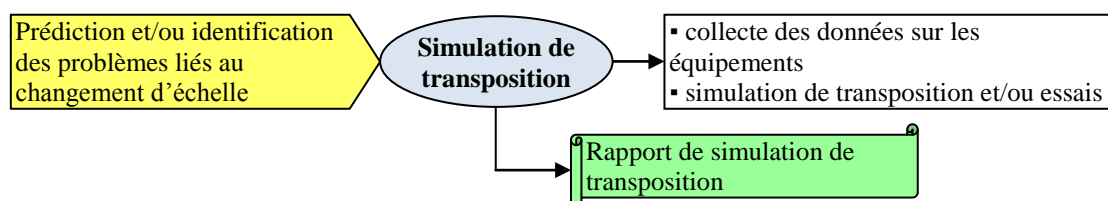


Figure 29 : étape de simulation de transposition

↳ Optimisation du procédé

- échelle : laboratoire / pilote
- environnement : GMP
- domaine d'activité : procédé

L'objectif est de compléter les connaissances du procédé de fabrication en identifiant les interactions entre les *process parameters* et en évaluant leurs impacts sur les CQA.

Les plans d'expériences élaborés avec les différents PP tiennent compte des résultats des études précédentes. À ce stade de développement, les performances des paramètres opérationnels doivent également être évaluées.

Durant cette étape, les matrices d'évaluation de risque sont révisées et les premiers *design space* de procédés sont établis. Puis le rapport de formulation est finalisé et le QTPP complété.

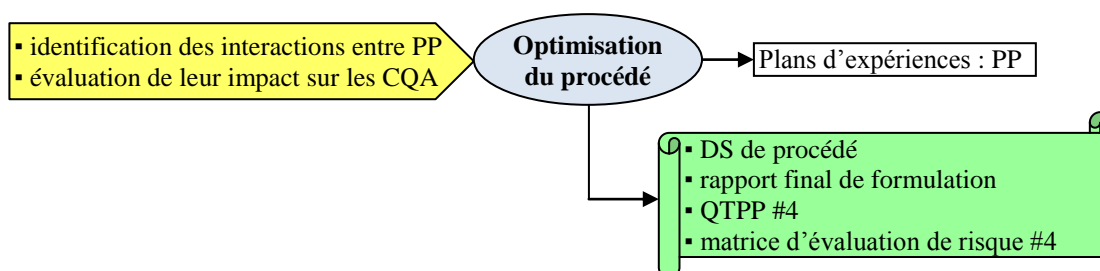


Figure 30 : étape d'optimisation du procédé

↳ Stratégie de transposition

La stratégie de transposition définit les règles à suivre lors d'une transposition (pilote et industrielle). Elle détermine les paramètres à étudier, décrit les essais à réaliser pour la confirmation des DS et propose des règles de décisions lorsque les résultats des essais ne sont pas conformes aux attentes (*annexe 9 p84*).

Cette stratégie est élaborée à partir des simulations de transposition, des matrices d'évaluation de risque et doit mettre l'accent sur les paramètres dépendants de l'échelle de travail.

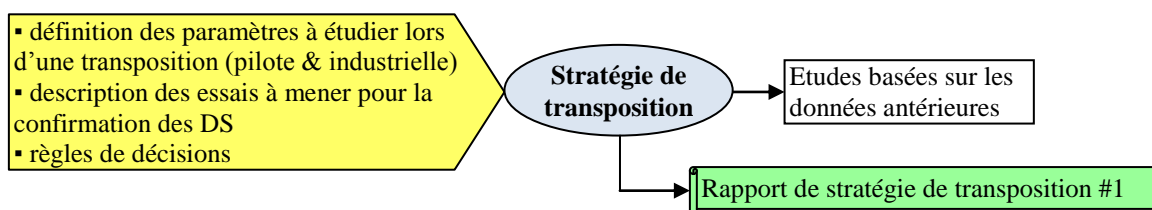


Figure 31 : étape de stratégie de transposition

Lorsque l'étape de stratégie de transposition est finalisée, le CdA se réunit afin d'approuver tous les résultats et de permettre la poursuite du projet de développement à une plus grande échelle.

3.3.6. Transposition pilote et études de robustesse

↳ Transposition pilote

- échelle : pilote
- environnement : GMP
- domaine d'activité : procédé / transposition

Il s'agit de transposer le procédé de fabrication de l'échelle du laboratoire à l'échelle du pilote. L'objectif étant de confirmer les limites des DS établis ainsi que le caractère dépendant ou indépendant des paramètres vis-à-vis de l'échelle de travail.

D'abord, des plans d'expériences sont définis afin de confirmer les DS à l'échelle du pilote. Pour ces essais, les niveaux de variation des facteurs du plan peuvent être réduits au nombre de trois : les extrêmes (limite inférieure et supérieurs des PP) et la valeur centrale (optimum du DS). Si le point central du DS est décalé, une estimation mathématique des nouvelles limites de DS est réalisée.

Puis les résultats obtenus en laboratoire, en simulation de transposition et à l'échelle du pilote sont comparés : si des différences significatives sont repérées, des investigations sont menées pour comprendre la (les) cause(s) de ces variations.

Le rapport de transposition pilote permet de finaliser la stratégie de transposition.

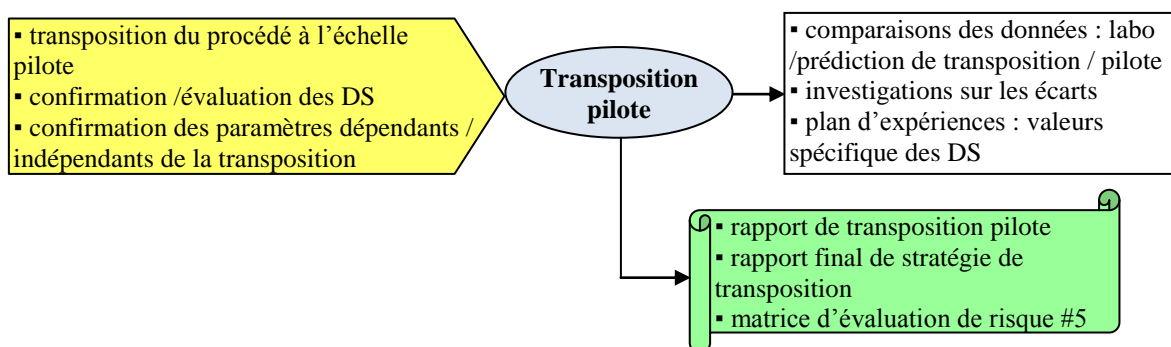


Figure 32 : étape de transposition pilote

↳ Études de robustesse

- échelle : laboratoire / pilote
- environnement : GMP
- domaine d'activité : formulation / procédé

À partir de toutes les données générées au cours du développement et la mise en œuvre d'essais supplémentaires ciblés, ces études démontrent la robustesse globale du procédé : c'est-à-dire sa capacité à tolérer des variations, dans les conditions pour lequel il est amené à fonctionner, sans impacts négatifs sur la qualité finale du produit.

On distingue deux études de robustesse : la robustesse vis-à-vis de la qualité des matières et la robustesse du procédé lui-même.

À ce stade de développement, des analyses de défaillance du procédé peuvent être menées suivant la méthode AMDEC²⁶. Les résultats serviront de pré-requis à la définition des limites NOR et PAR.

1. Robustesse de la qualité

L'objectif est d'évaluer l'impact de la qualité des matières sur la qualité finale du produit.

En effet, en fonction des lots de matières utilisées (lots fournisseurs), certaines caractéristiques peuvent différer : taille et surface de contact moyenne des particules, point de fusion, viscosité... Ces caractéristiques peuvent également différer d'un fournisseur à l'autre. Les essais réalisés sur ces variations de qualité permettent de finaliser la description de la qualité des matières.

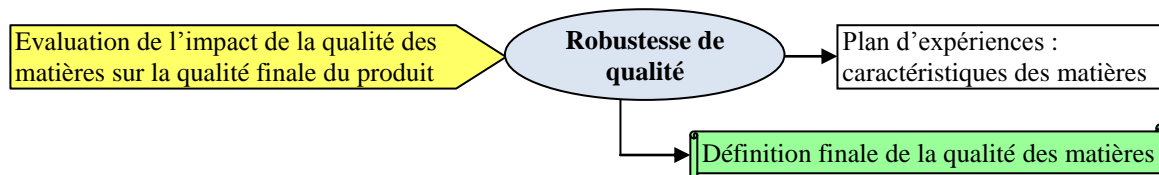


Figure 33 : étape d'études de robustesse de la qualité des matières

2. Robustesse du procédé

Les objectifs sont d'évaluer les limites d'échec du procédé et de confirmer les DS.

Cette étude, basée sur la variation des PP, détermine pour chaque opération du procédé si les limites opérationnelles (dépendantes des équipements) sont proches ou non des limites des

²⁶ La méthode AMDEC est un outil de gestion de risque qualité utilisé pour analyser les défaillances d'un procédé (ou d'un produit), les effets de cette défaillance et sa criticité (la criticité tient compte la sévérité et l'occurrence)

DS. Puis, si cela est jugé nécessaire, des essais sont réalisés pour la confirmation des DS (notamment les DS dont les limites ont évolué à l'étape de transposition pilote).

À l'issue des études de robustesse, le niveau de criticité des MA et PP est réévalué et une première stratégie de contrôle est mise en place. Le QTPP est complété.

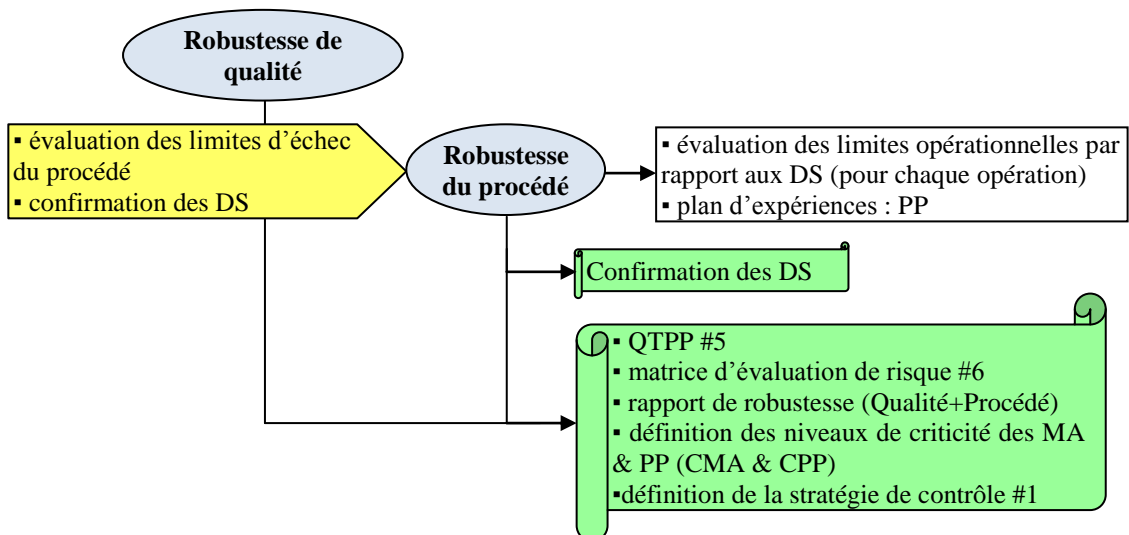


Figure 34 : étape de robustesse du procédé

Le CdA doit approuver tous les résultats de ces étapes avant de poursuivre le processus de développement.

3.3.7. Études du conditionnement

Cette étape est effectuée après celle de transposition pilote (en parallèle des études de robustesse). Les objectifs sont de confirmer le conditionnement primaire, qui sera utilisé pour les stabilités du dossier de soumission, et de développer le conditionnement secondaire, suivant les recommandations des études *marketing*²⁷. Une étude des équipements industriels est également effectuée afin d'adapter les différents conditionnements (I et II) à leur fonctionnement (format, cadence...).

Les résultats sont reportés dans un rapport.

²⁷ Études de marché

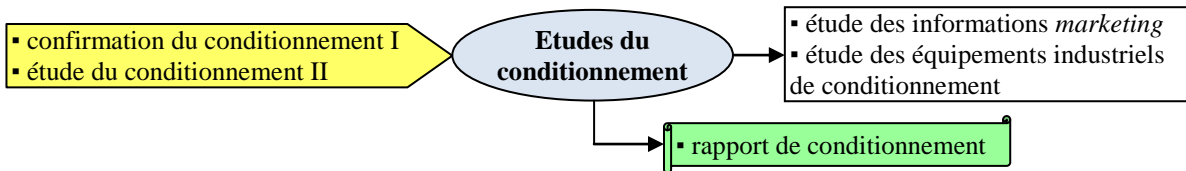


Figure 35 : étape d'études du conditionnement

3.3.8. Transposition industrielle et stabilité primaire

↳ Transposition industrielle

- échelle : industrielle
- environnement : GMP
- domaine d'activité : procédé / transposition

Il s'agit de transposer le procédé de fabrication à l'échelle industrielle suivant la stratégie de transposition établie (avec ses règles de décisions). Cette étape confirme les DS à l'échelle industrielle, ainsi que les niveaux de criticité des paramètres (MA et PP), et améliore la stratégie de contrôle à mettre en place.

Le premier lot produit à cette échelle de travail est réalisé selon les paramètres opérationnels définis précédemment puis l'analyse de ce lot permet d'ajuster les paramètres du procédé. Les essais à mener pour la confirmation des DS sont similaires à ceux de la transposition pilote (§ 3.3.6).

En fonction des données du rapport de transposition, la stratégie de transposition peut être revue.

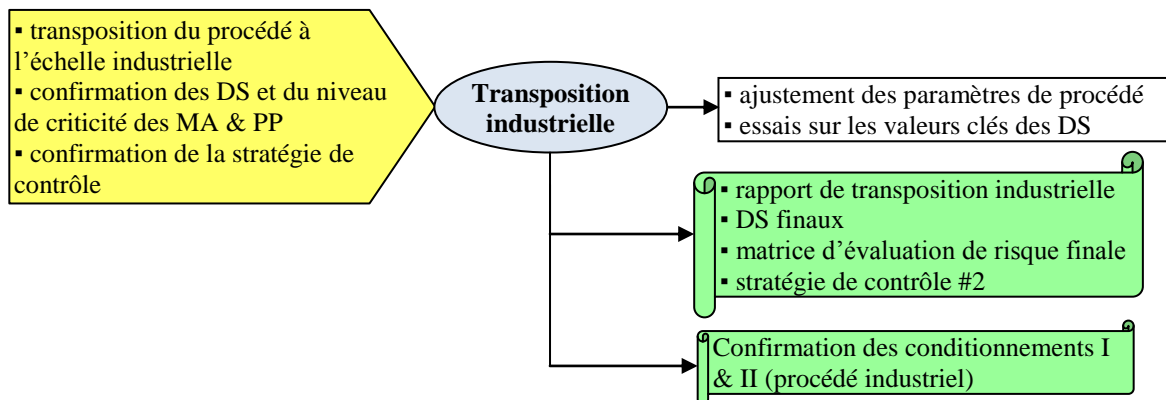


Figure 36 : étape de transposition industrielle

↪ Stabilité primaire

- échelle : industrielle
- environnement : GMP
- domaine d'activité : analyse

L'objectif est de produire des lots représentatifs d'une production commerciale afin d'obtenir des données de stabilité, elles aussi représentatives d'une production commerciale.

Les lots sont mis en stabilité accélérée et long terme. En fonction du temps imparti au projet de développement, il est possible d'utiliser les lots de transposition industrielle s'ils sont jugés conformes pour cette étape.

Les données de stabilité recueillies sont incluses dans le dossier de soumission et complètent le QTPP.

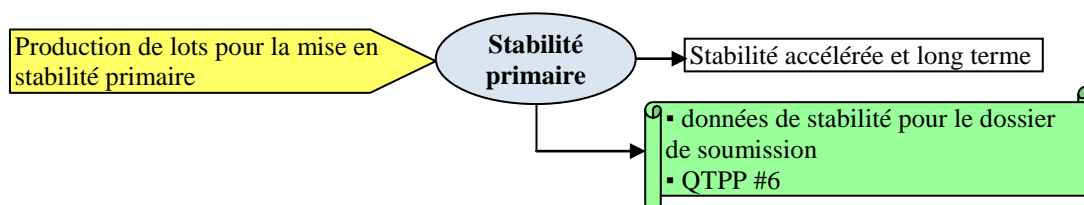


Figure 37 : étape de stabilité primaire

Une fois les étapes de transposition et de stabilité achevées, le comité d'approbation se réunit et autorise le passage à l'étape de justification du procédé.

3.3.9. La justification du procédé

- échelle : industrielle
- environnement : GMP
- domaine d'activité : procédé

Cette étape permet de définir les limites NOR et PAR du procédé commercial et de finaliser la stratégie de contrôle à mettre en place. C'est également l'occasion de démontrer la robustesse du procédé à l'échelle industrielle. Cette seconde étude de robustesse doit être menée sur la ligne de production commerciale.

Pour réaliser ces objectifs, les PP à étudier sont identifiés (suivant la matrice d'évaluation de risque finale) et classés en fonction de leurs effets sur les CQA. Puis, les DS mettant en jeu

des paramètres critiques sont confirmés. Les *proven acceptable ranges* et les *normal operating ranges* sont ensuite définies (Figure 38).

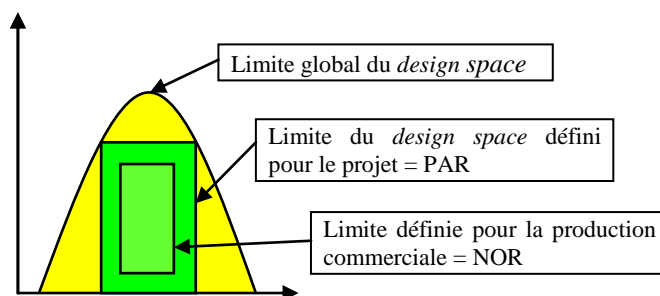


Figure 38 : définition des limites d'un design space

Enfin, la stratégie de contrôle précédemment élaborée est confirmée : contrôles des matières, contrôles en cours de production (produit et intermédiaires), contrôles du produit fini...

À l'issue de cette étape, un rapport de justification et le protocole de validation²⁸ sont rédigés et approuvés par le CdA.

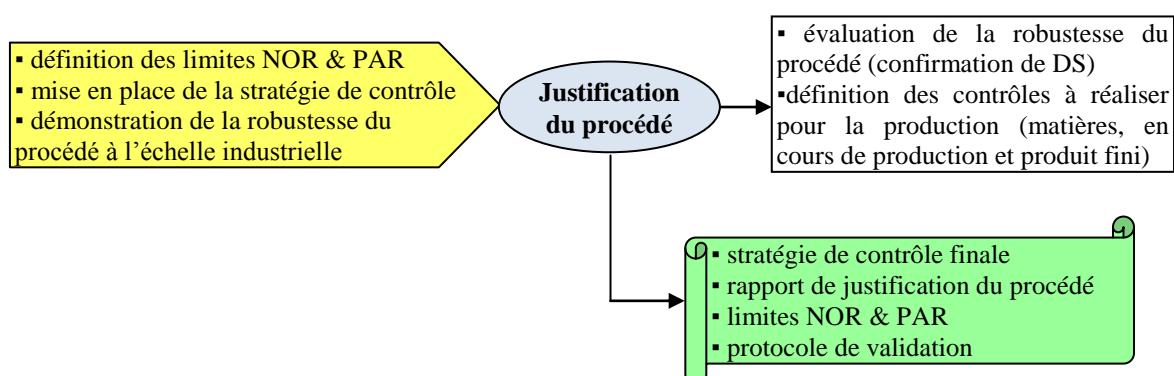


Figure 39 : étape de justification du procédé

3.3.10. La validation du procédé

Au cours de mon stage au sein du centre ID&I, et pendant la rédaction de cette thèse, je n'ai pas été en mesure de définir clairement la méthodologie à appliquer pour la validation du procédé selon le *quality by design*. En effet, peu d'informations sont disponibles et les recommandations ICH restent vagues (Tableau 4).

²⁸ Le protocole de validation regroupe des données relatives à validation du procédé telles que les étapes critiques du procédé à étudier, la liste des équipements utilisés, les critères d'acceptations des contrôles en cours de production...

Tableau 4 : approche du procédé de validation selon le *quality by design*

Activité	Approche minimale	Approche selon le <i>quality by design</i>
Procédé de production	Validation basée principalement sur les lots produit à l'échelle commerciale	Validation basée sur le cycle de vie du produit et, idéalement, la vérification continue du procédé

* extrait et traduit de l'annexe 1 de la recommandation ICH Q8(R2)

Ainsi ce paragraphe se divise en deux parties : la validation du procédé actuellement en place au centre ID&I et la récente publication de la FDA relative à l'évolution de la méthode de validation du procédé.

↳ La validation du procédé au sein du centre ID&I

La validation du procédé s'effectue en deux étapes : la pré-validation et la validation.

La pré-validation garantit la qualification des installations, des équipements et des systèmes utilisés pour la production et la validation des méthodes analytiques employées lors des contrôles qualité.

Puis la validation établit la preuve que l'ensemble du processus de fabrication permet d'atteindre les résultats escomptés. Pour réaliser cet objectif, trois lots consécutifs, et de tailles identiques à la future production commerciale, sont fabriqués.

↳ Évolution de la méthode de validation du procédé

En novembre 2008, la FDA ébauche un guide²⁹ proposant une nouvelle méthode de validation du procédé adaptée aux évolutions du système pharmaceutique exposées dans les recommandations ICH Q8, Q9 et Q10. Ce document intitulé « *process validation : general principles and practices* » remplace celui publié en 1987. Il décrit la validation du procédé, non pas comme une étape finale au développement pharmaceutique, mais comme un processus basé sur les connaissances et la maîtrise de la qualité de production. Ainsi la définition même de cette activité de validation a été revue (Tableau 5).

²⁹ Une version révisée de ce guide est disponible depuis janvier 2011

Tableau 5 : évolution de la définition de la validation du procédé

Validation du procédé	
Définition de 1987	Définition de 2008
« l'établissement de preuves documentées, fournissant un haut degré d'assurance, qu'un procédé spécifique délivrera systématiquement un produit conforme à ses spécifications prédéterminées et à sa qualité désirée » (19)	« la collecte et l'évaluation des données, de la conception du procédé à la production commerciale, fournissant la preuve scientifique qu'un procédé est capable de délivrer systématiquement un produit de qualité » (20)

* extrait et traduit des documents de la FDA (référence 19 et 20)

Remarque : l'ASTM décrit dans son standard E2537-08 une méthode similaire au concept d'assurance continue de la qualité de la FDA et de vérification continue du procédé de l'ICH. Cette méthode intitulée « vérification continue de la qualité » est définie comme « *une approche de validation du procédé dans laquelle la performance du procédé de fabrication (ou des systèmes supports) est contrôlée en permanence, évaluée et ajustée (si nécessaire)* » (21).

Ainsi, l'étape de validation du procédé, qui est une obligation réglementaire, doit faire l'objet d'études complémentaires en collaboration avec les autorités de réglementation locales.

Une fois ce schéma de développement pharmaceutique selon le *quality by design* achevé, il est soumis au Responsable Assurance Qualité du centre ID&D qui l'approuve. Il servira ensuite de base aux « formations QbD » du personnel du centre et sera amélioré au fur et à mesure de son application.

CONCLUSION

Dans le domaine de la santé, l'identification et la gestion des risques passent aujourd'hui par la compréhension et l'analyse du cycle de vie du médicament. Cette approche est devenue indissociable de la démarche qualité, notamment dans le secteur du développement pharmaceutique. Les guides ICH témoignent de cette nouvelle approche de la qualité. En effet, on peut observer que les recommandations Q1 à Q6 sont des directives techniques détaillées alors que les recommandations Q7 à Q10 sont développées à un niveau plus stratégique et systémique. Ainsi, le *quality by design* (ICH Q8, Q9 et Q10) est une représentation de ces changements que connaissent les industries pharmaceutiques et les autorités réglementaires.

Le concept du *quality by design* se base principalement sur l'augmentation des connaissances du produit et du procédé de fabrication. Ainsi il permet :

- de réduire le risque de non-conformité lors des tests de libération finale (ce qui représente un gain potentiel de temps et d'argent),
- de gérer, de façon optimale, les risques critiques de qualité,
- de travailler de manière plus confortable lors des étapes de transposition.

Toutes les idées véhiculées par le QbD ne sont pas novatrices. Par exemple, l'identification des paramètres influençant la qualité finale du produit se pratique déjà dans de nombreuses entreprises. La nouveauté de cette méthodologie de travail, se situe plus au niveau humain, organisationnel et réglementaire. En effet, son application nécessite :

- une réorganisation globale des services, afin de mettre en relation ceux qui, auparavant, ne collaboraient pas de manière étroite,
- une communication accrue avec les autorités de tutelles, afin de bénéficier des flexibilités réglementaires qu'offre le QbD (ex : à travers les *design space*).

Les bénéfices engendrés par l'utilisation de la méthodologie du *quality by design*, incitent les industriels à la mettre en œuvre. De plus, son essor dans le domaine pharmaceutique permet également celui de secteurs annexes, tels que l'informatique avec le développement de

nouveaux logiciels adaptés au QbD (ex : analyses prédictives pour anticiper des déviations de paramètres, module de simulation de transposition...).

Enfin, il faut rappeler que l'emploi du *quality by design* dans un processus de développement pharmaceutique reste une recommandation. Chaque entreprise est libre de ne pas l'appliquer si elle juge que son propre processus est suffisamment efficace. Mais cette option de passivité ne risque-t-elle pas d'être un frein à l'innovation et au développement de l'entreprise, et en conséquence à sa compétitivité sur le marché?

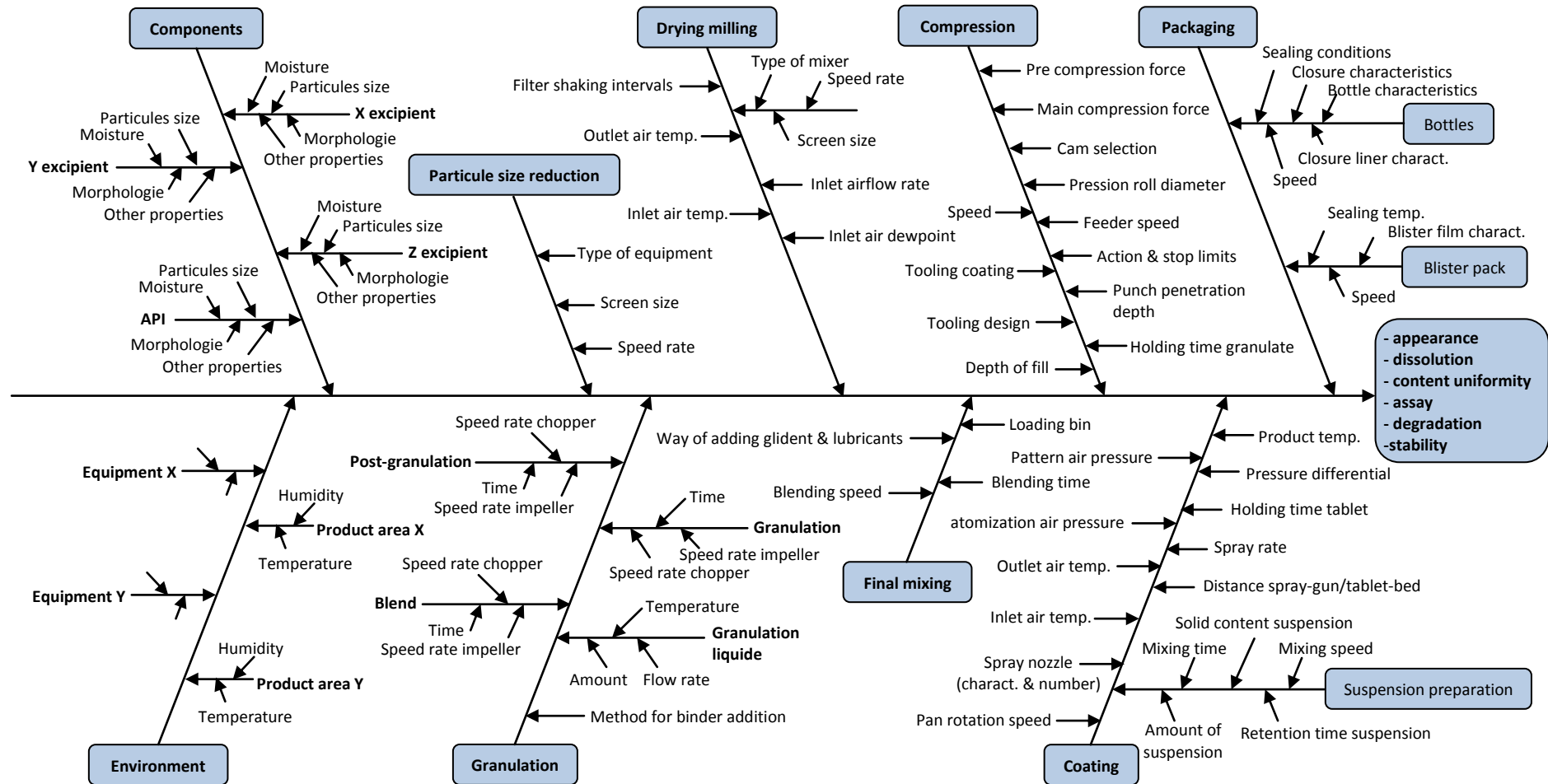
ANNEXES

ANNEXE 1 : exemple de *Quality Target Product Profile*

Quality Target Product Profil # 0 (initial)		
objet	valeur	commentaire
1. Description générale		
Nom du produit	xxxxxxx	
Forme pharmaceutique	Comprimé	
Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire	
Pays de commercialisation	France, USA	
2. Généralité : produit fini		
2.1. Aspect		
Forme	Ovale	
Couleur	Blanc	
Odeur	Inodore	
Sécabilité	Sécable en deux	
2.2. Dosage		
Teneur en PA	200 mg	
2.3. Profil clinique		
Indication thérapeutique		
Pharmacologie / pharmacocinétique		
Contre indication		
2.4. Conditionnement		
Conditionnement primaire	Blister, 9 alvéoles	
Conditionnement secondaire	Boite en carton rectangulaire, 2 blisters par boîte	
3. Spécifications principe actif		
Aspect	Poudre blanche inodore	
Solubilité		
Taille de grain	Ø 10 à 50 µm	
4. Spécifications excipients		
4.1. excipient X		
Teneur		
Fonction		
Aspect		Handbook of pharmaceutical excipients
5. Spécifications conditionnement		
6. Spécifications produit fini		

ANNEXE 2 : exemples de diagramme d'Ishikawa pour un comprimé enrobé à libération immédiate

❖ exemple d'un diagramme de synthèse



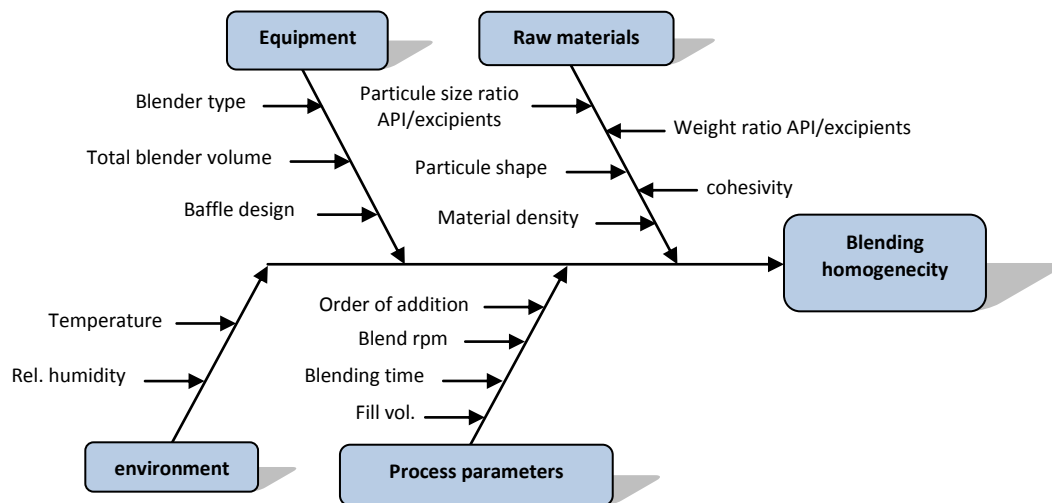
API = Active Principle Ingredient

charact. = characteristics

temp. = temperature



❖ exemple d'un diagramme pour un CQA



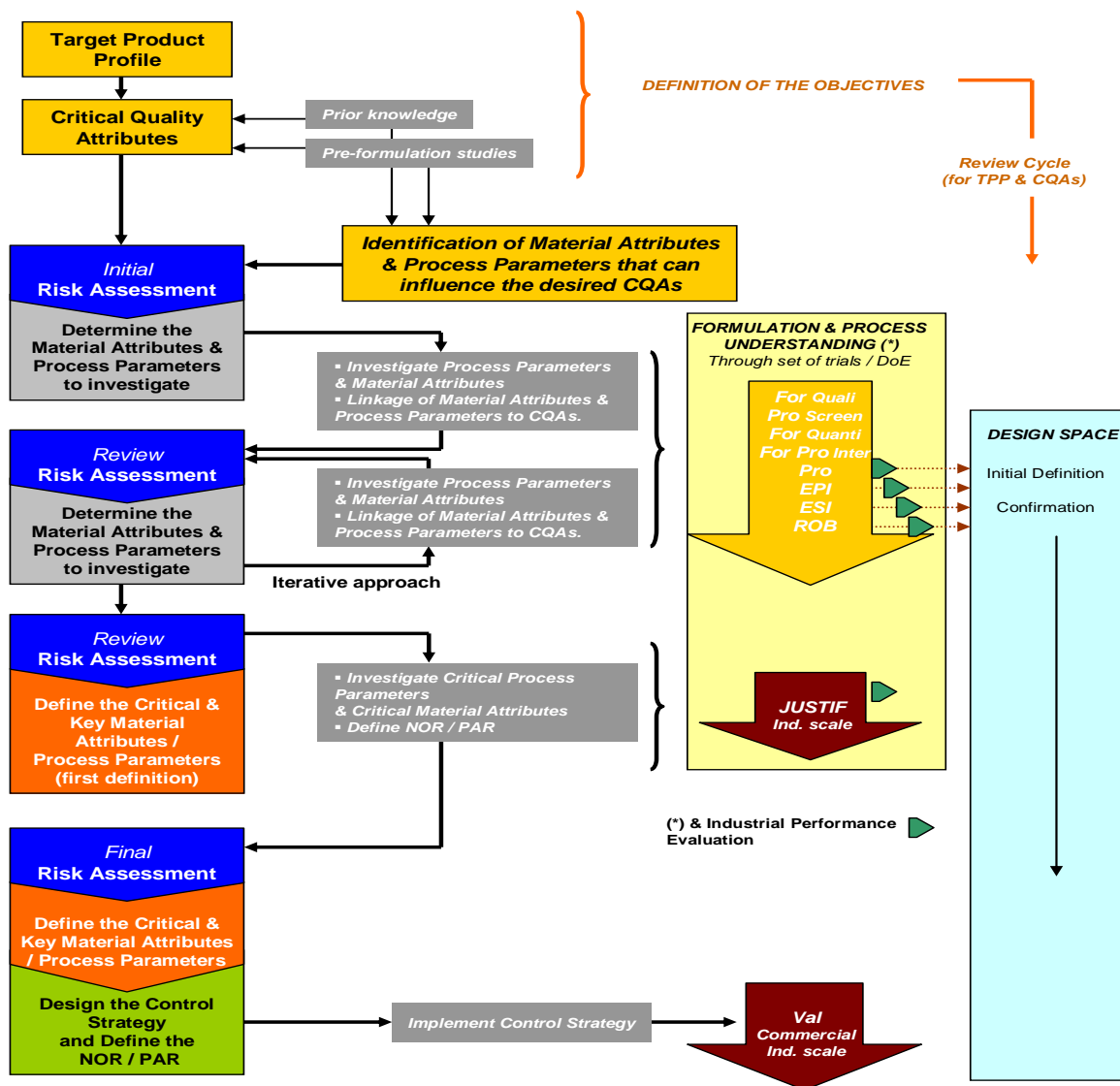
ANNEXE 3 : liste des opérations typiques, process parameters et quality attribute pour la production d'un comprimé (22)

Pharmaceutical Unit Operation	Example Process	Parameter Potential Quality Attributes
Mixing	Type and geometry of mixer Order of addition Mixer load level Number of rotations (time and speed) Agitating bar (on/off pattern)	Blend uniformity Particle size distribution Bulk/tapped density Moisture content Flow properties
Milling	Impact/cutting/screening mills Mill type Speed Blade configuration and type Screen size and type Feeding rate Fluid energy mill Number of grinding nozzles Feed rate Nozzle pressure Classifier	Particle size Particle size distribution Particle shape Bulk/tapped density Flow properties Polymorphic form
Wet Granulation	High shear granulation Pre-binder addition mix time Impeller speed, configuration, and location Chopper speed, configuration Spray nozzle type and location Method of binder addition Binder fluid temperature Binder addition rate and time Post-granulation mix time Bowel temperature Fluid bed granulations Mixing time Spray nozzle (type/quantity/ pattern/configuration)	Power consumption (process control) Blend uniformity Flow Moisture content Particle size and distribution Granule size and distribution Granule strength and uniformity Solid form

Pharmaceutical Unit Operation	Example Process	Parameter Potential Quality Attributes
	Method of binder addition Binder fluid temperature Binder fluid addition rate and time Inlet air flow rate, volume, temperature, and dew point Exhaust air temperature, flow Filter properties and size Shaking intervals Product temperature	
Drying	Fluidized bed Inlet air volume, temperature, dew point Exhaust air temperature, flow Filter properties Shaking intervals Product temperature Total drying time Tray Quantity carts and trays per chamber Quantity of product per tray Drying time and temperature Air flow Inlet dew point Vacuum/microwave Jacket temperature Condenser temperature Impeller speed Vacuum strength Microwave potency Electric field Energy supplied Product temperature	Granule size and distribution Granule strength, and uniformity Particle size Flow Bulk/tapped density Moisture content Residual solvents
Roller compaction	Roll speed Gap setting Roll pressure Auger screw rate Roller type	Appearance Ribbon/particle size and shape Ribbon density, strength, and thickness Solid form

Pharmaceutical Unit Operation	Example Process	Parameter Potential Quality Attributes
Compaction	Compression speed and force Pre-compression force Feed frame type and speed Hopper design, height, and vibration Tablet weight and thickness Depth of fill Punch penetration depth	Target weight Weight uniformity Content uniformity Hardness Thickness Tablet porosity Friability Visual attributes Moisture content
Coating Fluid bed,	Pan Product temperature Total pre-heating time Spray nozzle (type/quantity/ pattern/configuration) Individual gun spray rate Total spray rate Pan rotation speed Atomization air pressure Pattern air pressure Inlet air flow, temperature, dew point Exhaust air temperature, air flow Product temperature Total coating time	Weight of core tablets Appearance Visual attributes % Weight gain Film thickness Color uniformity Hardness Thickness Friability

ANNEXE 4 : schéma de révision des matrices d'évaluation de risque



CQA = Critical Quality Attribute ; **EPI** = Scale-up at pilote scale ; **ESI** = Scale-up at industrial scale ; **FOR PRO** interaction = Formulation and Process interaction studies ; **FOR Quali** = Formulation screening studies ; **FOR Quanti** = Quantitative formulation studies ; **JUSTIF** = Justification batches ; **NOR** = Normal Operating Range ; **PAR** = Proven Acceptable Range ; **PRO** = Process optimization studies ; **PRO screen** = Process screening ; **ROB** = Robustness studies ; **TPP** = Target Product Profil ; **VAL** = Validation batches

ANNEXE 5 : exemple de matrice initiale d'évaluation de risque, revue et finale pour une opération de compression d'un comprimé

<i>Risk assessment matrix Version # 1 - Initial</i>	Critical Quality Attributes						<i>Experiments strategy Decision / rationale (for next step)</i>
	Appearance	Content Uniformity	Dissolution	Assay	Degradation	Stability	
Compression							
Main compression force	Red	Green	Red	Green	Green	Green	To be studied during PRO screening
Pre compression force	Red	Green	Red	Green	Green	Green	To be studied during PRO screening
Speed	Red	Red	Red	Green	Green	Green	To be studied during PRO screening
Cam selection	Green	Green	Green	Green	Green	Green	To be defined during first trials on the tablet machine this will be used for commercial batches (ESI).
Pressure roll diameter	Red	Green	Green	Green	Green	Green	To be evaluated through scale up (from pilot to industrial equipment).
Feeder speed	Red	Red	Green	Red	Green	Green	To be studied during PRO screening
Depth of fill	Red	Green	Green	Green	Green	Green	To be studied during first trials on the tablet machine this will be used for commercial batches (ESI).
Punch penetration depth	Red	Red	Green	Red	Green	Green	To be studied during PRO screening
Action and Stop limits	Red	Red	Green	Green	Green	Green	To be studied during first trials on the tablet machine this will be used for commercial batches (ESI).
Tooling Design	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Standard round and embossed punches will be tested for PRO studies.
Tooling Coating	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Not studied. The standard chromium treatment recommended by IA will be used for PRO studies.
Holding time granules	Red	Green	Red	Green	Red	Green	To be studied during PRO screening

Risk assessment matrix Version # n- Reviewed	Studied Parameters	Experiments Results & conclusions	Critical Quality Attributes						Experiments strategy Decision / rationale (for next step)
			Appearance	Content Uniformity	Dissolution	Assay	Degradation	Stability	
Compression									
Main compression force	10 - 20 kN	12 -18 kN: results within CQA limits	Red	Green	Red	Green	Green	Green	To confirm the compression range at industrial scale
Pre compression force	1.5 – 5 kN	2 - 4 kN : results within CQA limits	Orange	Green	Orange	Green	Green	Green	To confirm influence of the pre-compression range at industrial scale
Speed	10.000 – 100.000 cps/h	Pilot scale limitations	Red	Red	Red	Green	Green	Green	To confirm influence of the compression speed at industrial scale
Cam selection	Not studied	NA	Green	Green	Green	Green	Green	Green	A cam (for pilot machine) was chosen in order to get and to adjust tablet weights.
Pressure roll diameter	1 diameter	No impact during lab; versus pilot trials	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Will be evaluated through scale up (from pilot to industrial equipment).
Feeder speed	1-3 (indices)	Compression machine dependant	Green	Green	Green	Green	Green	Green	No issue expected on industrial compression machine due to good flowability of the granules: Weights RSD were good for the range of speed tested.
Depth of fill	Not studied	NA	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Not studied. Will be studied during first trials on the tablet machine which will be used for commercial batches (ESI).
Punch penetration depth	5 – 20 mm (machine dependant) (to be checked)	Machine limits allow correct weight adjustments	Green	Green	Green	Green	Green	Green	No issue expected on industrial compression machine due to the acceptable fit between depth limits and weight regulations
Action and Stop limits	Not studied	Not studied	Red	Red	Green	Green	Green	Green	To be studied during first trials on the tablet machine this will be used for commercial batches (ESI).
Tooling Design	Engravings (2 types)	Both designs tested, one induces sticking - rejected	Red	Green	Green	Green	Green	Green	To finalize the choice of the engravings at industrial scale
Tooling Coating	Not studied	NA	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Not studied. The standard chromium treatment recommended by IA will be used.
Holding time granules	1 - 15 days	No issue at lab / pilot scale	Green	Orange	Green	Green	Orange	Green	Verification to be done on justification / pre-validation batch due to larger batch size

Final Risk assessment matrix	Experiments Results & conclusions	Critical Quality Attributes						Proposed Control Strategy
		Appearance	Content Uniformity	Dissolution	Assay	Degradation	Stability	
Compression								
Main compression force	12 -18 kN Results within CQA limits	Orange	Green	Orange	Green	Green	Green	Control using compression parameters between 12-18 kN
Pre compression force	2 - 4 kN Results within CQA limits	Orange	Green	Orange	Green	Green	Green	Control using pre-compression parameters between 2 - 4 kN
Speed	Evaluation at higher speed: feasible & acceptable – max 250.000 t/h Non acceptable RSD on UoC at higher speed	Orange	Red	Green	Green	Green	Green	200.000 t/h controlled
Cam selection	Fixed	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Cam used for process justification trials to be used for commercial batches
Pressure roll diameter	Fixed	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Tablet machine used for process justification to be used for commercial batches
Feeder speed	Improved mass regularity with forced system - required	Green	Green	Green	Green	Green	Green	To be adjusted (in order to get RSD for compression forces LT 10 %)
Depth of fill	Best result with lower punches on upper position.	Orange	Green	Green	Green	Green	Green	The setting justified during process justification batches will be applied.
Punch penetration depth	Best result with lower punches on upper position.	Orange	Green	Green	Green	Green	Green	The setting justified during process justification batches will be applied.
Action and Stop limits	+/- 20 % of the nominal compression forces	Orange	Orange	Green	Green	Green	Green	Control tablet weights through compression forces (setting + / - 20 %)
Tooling Design	Final choice confirmed	Orange	Green	Green	Green	Green	Green	Final engraving ok
Tooling Coating	No issue with the standard chromium treatment recommended by IA	Green	Green	Green	Green	Green	Green	The standard chromium treatment recommended by IA will be used.
Holding time granules	1-15 days	Green	Orange	Green	Green	Orange	Green	To be proposed after experiments done on Justification / pre-validation batches

ANNEXE 6 : exemple de *Design Space*

Exemple de *design space* pour une opération de granulation humide pour le développement d'un comprimé à libération prolongée (échelle du laboratoire).

Les matrices d'évaluation de risque suggèrent une influence :

- de la vitesse de rotation du granulateur,
- du temps de granulation,
- du taux de liquide de mouillage (eau),
- de la dureté du comprimé (après compression)

sur la dissolution.

} *process parameters*
 } *critical quality attribute*

Les résultats du plan d'expérience avec ces quatre facteurs montrent un lien entre ces paramètres.

En effet, les paramètres de granulation influence la compressibilité des grains et en conséquence la dureté du comprimé. De plus, la dissolution est accélérée avec l'augmentation de la teneur en eau et la diminution de la dureté.

Le pourcentage de dissolution est mesuré à trois temps différents (1, 3 et 8 heures) et comparé au tableau de spécification (ci-dessous).

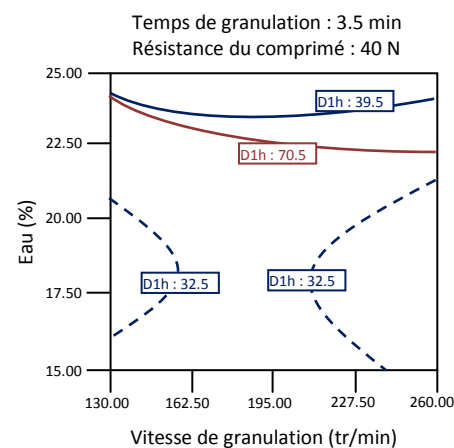
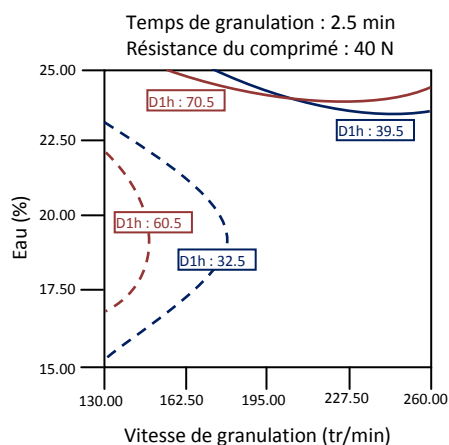
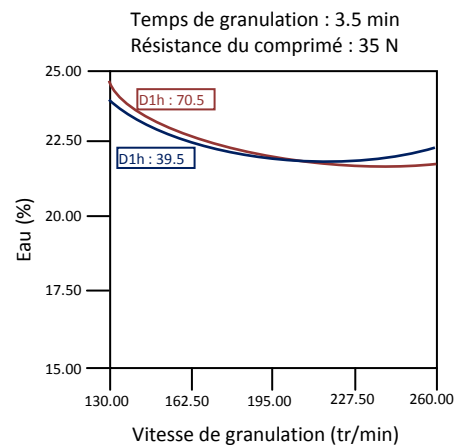
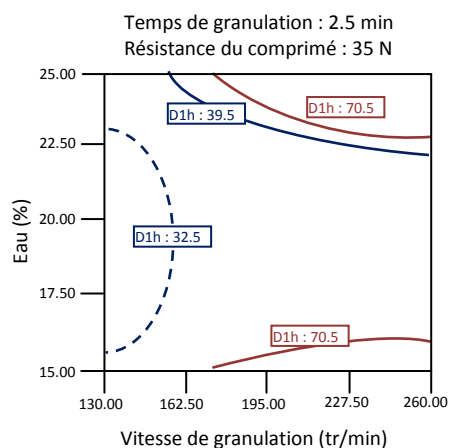
temps	% dissolution - spécifications			% dissolution - laboratoire	
	minimum	maximun	Δ	minimum	maximun
1 heure	31	41	± 1.5	32.5	39.5
3 heures	58	73	± 2.5	60.5	70.5
8 heures	85	-	± 2.5	87.5	-

Les premières expériences ont établi les limites du temps de granulation et de la dureté du comprimé pour l'obtention des profils de dissolution désirés :

- $2.5 \text{ min} \leq \text{temps de granulation} \leq 3.5 \text{ min}$
- $35 \text{ N} \leq \text{dureté du comprimé} \leq 40 \text{ N}$

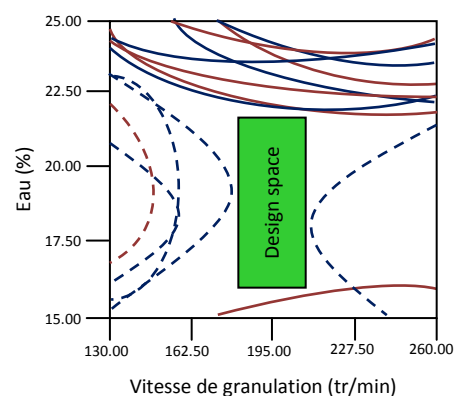
Les essais suivants sont réalisés avec les paramètres précédents fixes (à leurs extrêmes) afin de déterminer les limites hautes et basses du pourcentage de liquide mouillant et de la vitesse de rotation du granulateur.

Les résultats indiquent les courbes de dissolution (D) acceptables par le laboratoire aux temps 1 et 3 heures.



À la fin des expériences, les limites du *design space* établies pour ces quatre paramètres influençant la dissolution du comprimé sont :

- $2.5 \text{ min} \leq \text{temps de granulation} \leq 3.5 \text{ min}$
- $35 \text{ N} \leq \text{dureté du comprimé} \leq 40 \text{ N}$
- $16.5 \% \leq \text{liquide de mouillage} \leq 21.5 \%$
- $180 \text{ tr/min} \leq \text{vitesse de rotation} \leq 210 \text{ tr/min}$



ANNEXE 7 : comparaison du processus de développement du centre ID&I Compiègne et du processus de développement selon le *quality by design*

Schéma du processus de développement du centre ID&I Compiègne

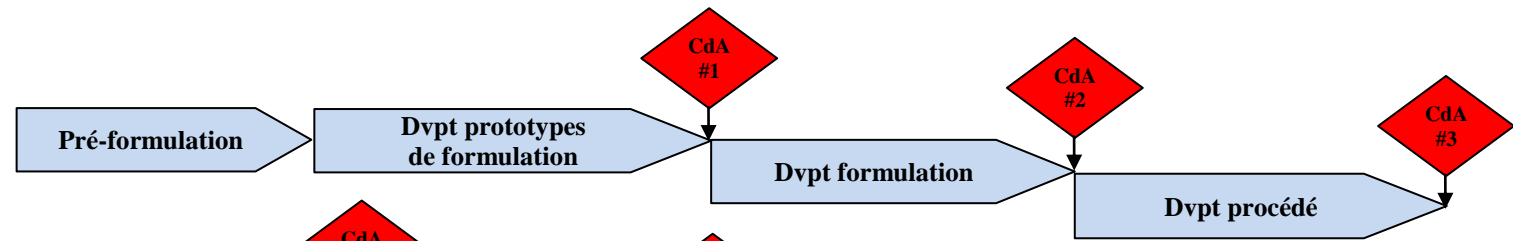
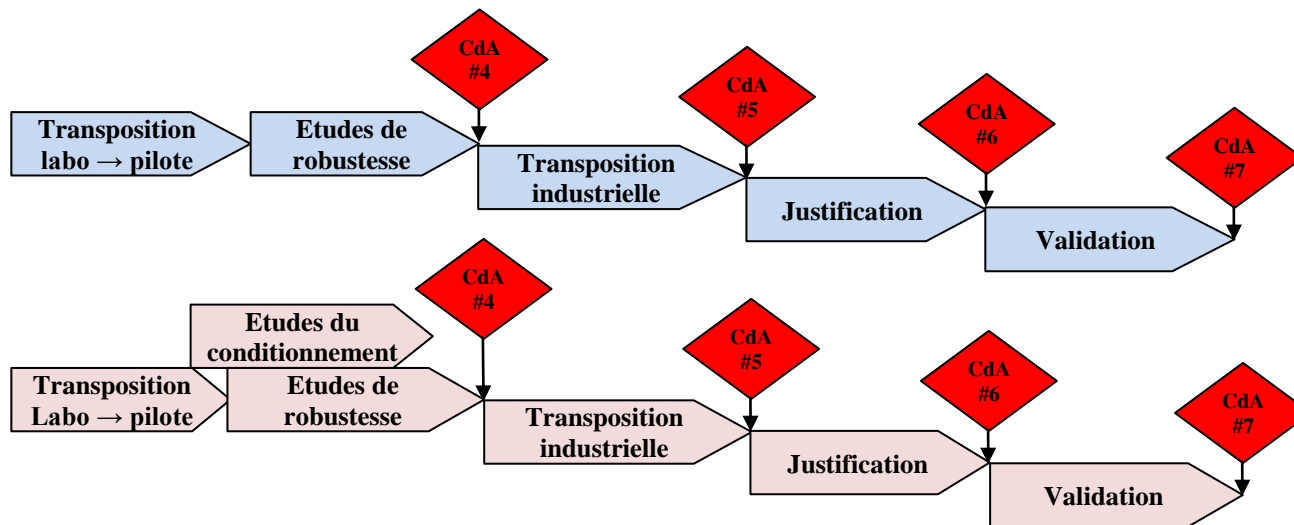
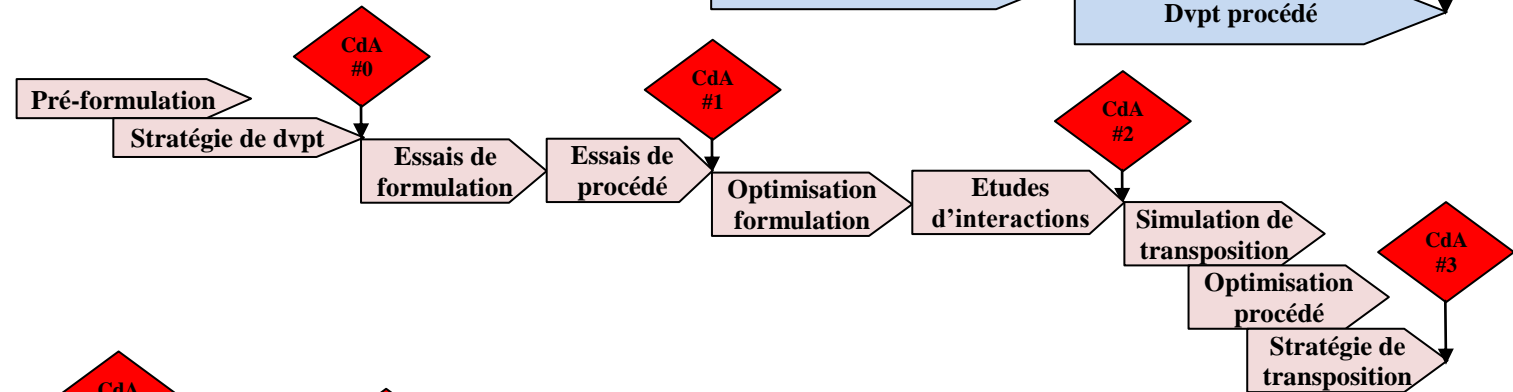


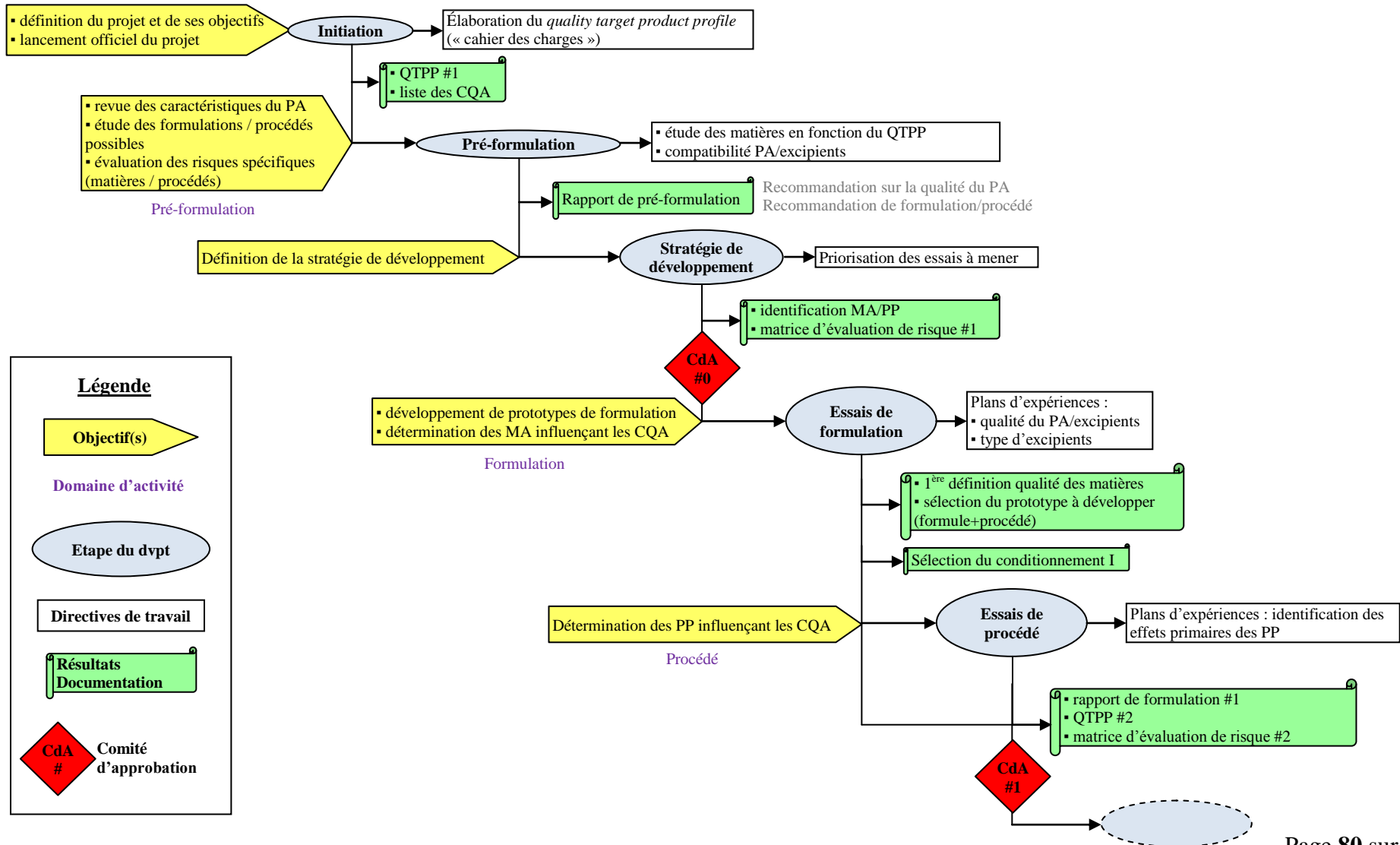
Schéma du processus de développement selon le *quality by design*

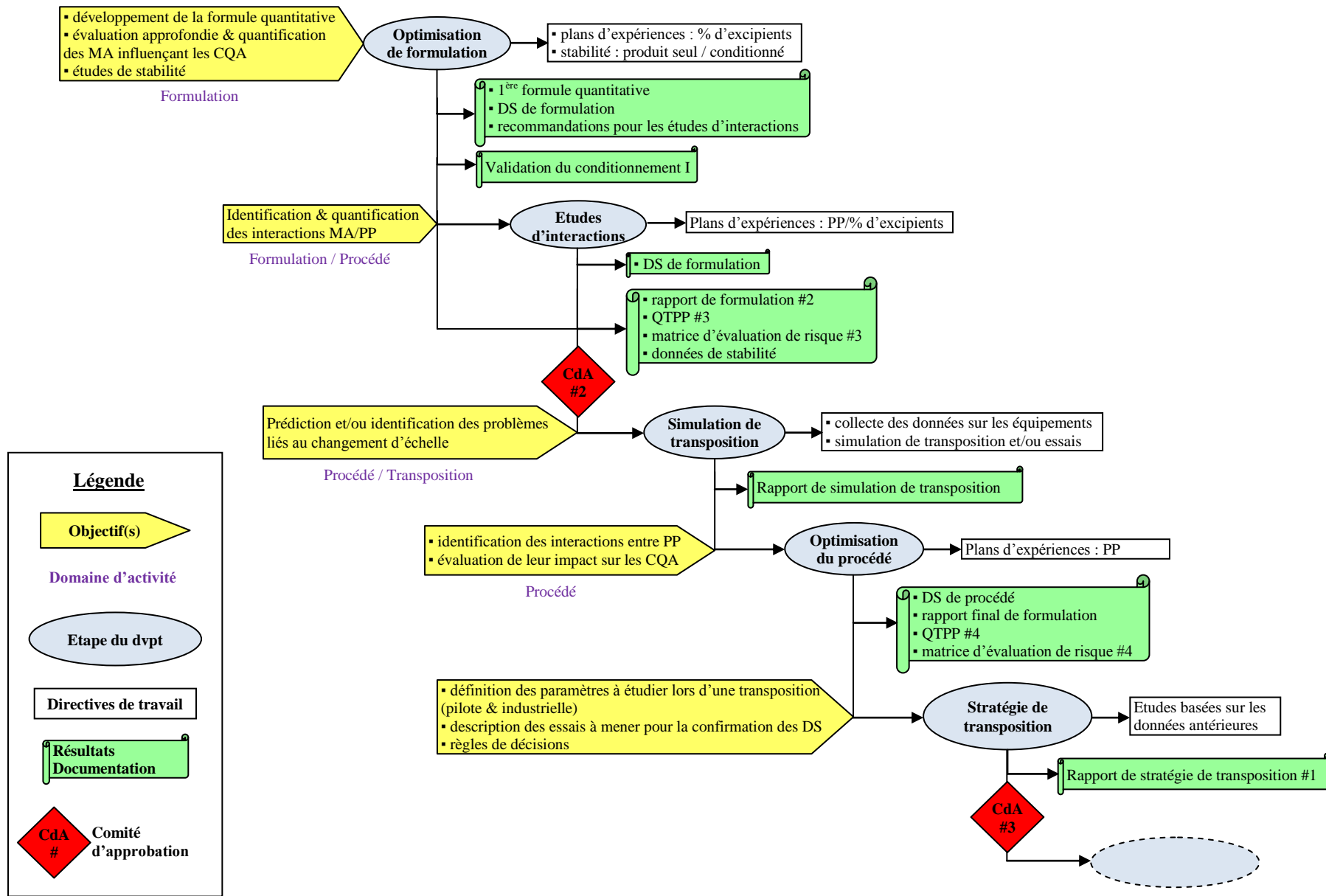


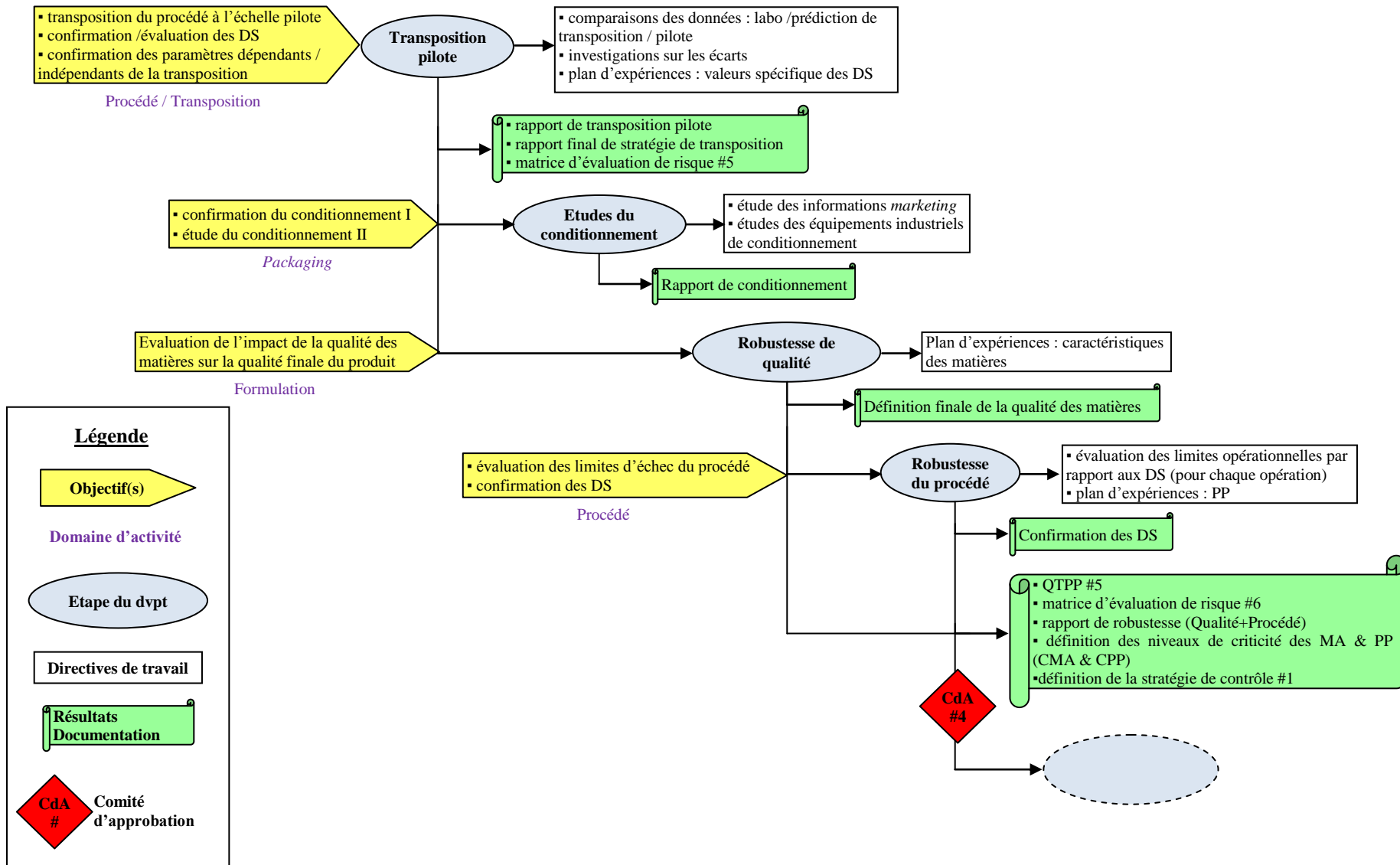
dvpt = développement ; CdA = comité d'approbation ; labo = laboratoire

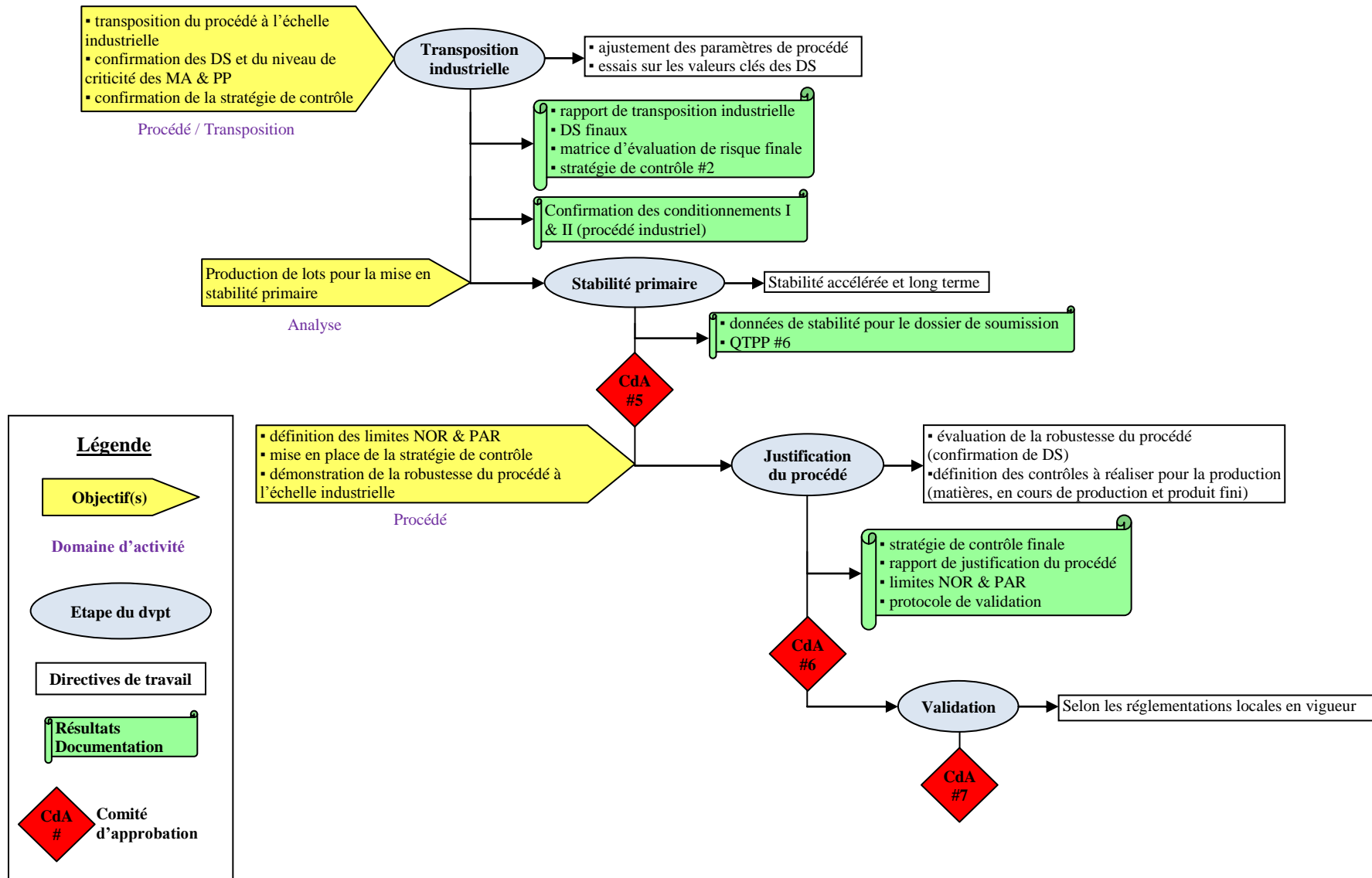


ANNEXE 8 : schéma du processus de développement selon le *quality by design*

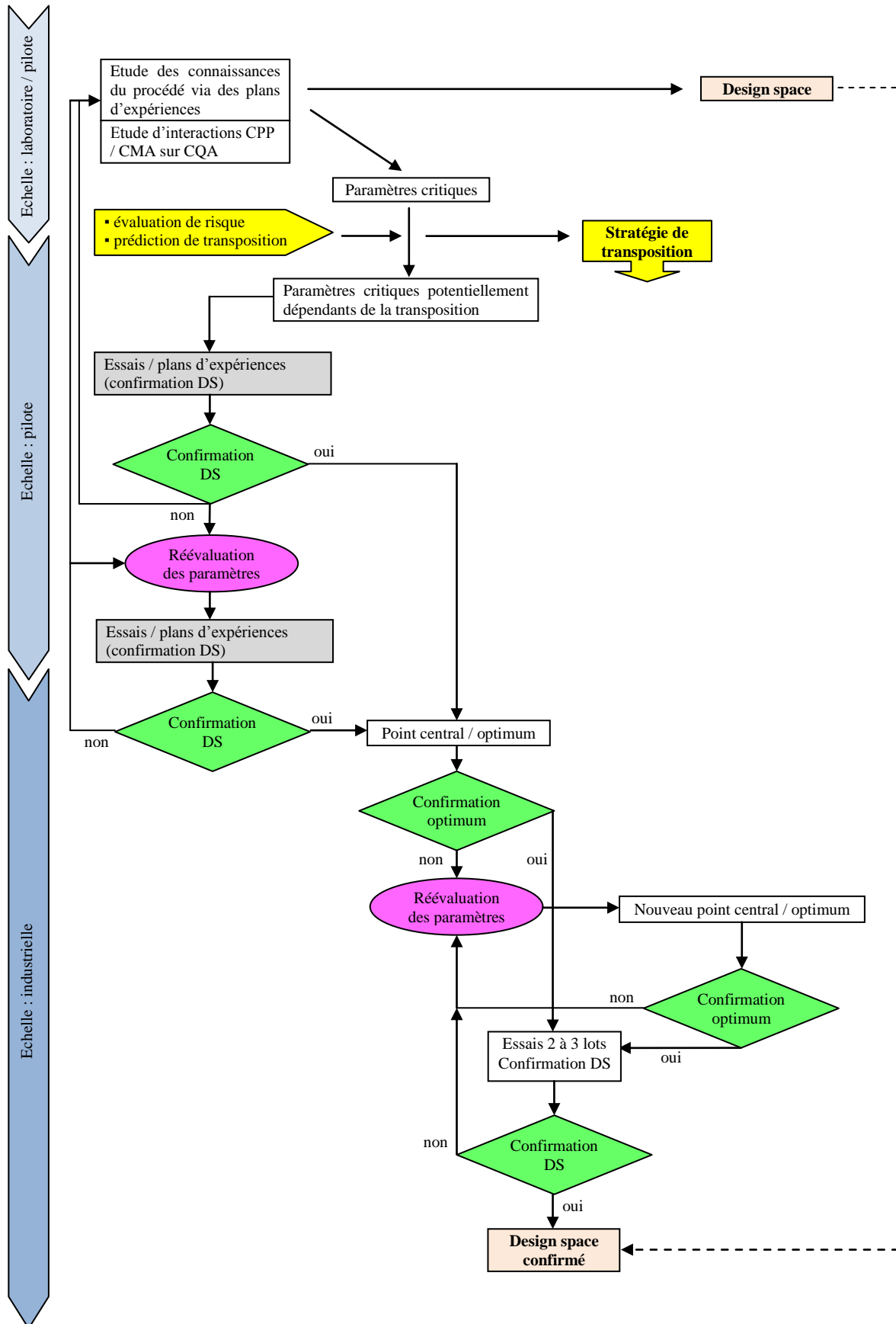








ANNEXE 9 : exemple de règles de décisions pour la révision des *design space*



BIBLIOGRAPHIE

1. **U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA).** Guidance for Industry_Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulation, september 2006. *FDA U.S. Food and Drug Administration*. [En ligne] [Citation : 1 juin 2010.] <http://www.fda.gov/>.
2. **Nasr, Moheb.** Quality by Design and its relevance to dissolution, 1 may 2006. *aaps pharmaceutica, American Association of Pharmaceutical Scientists*. [En ligne] [Citation : 20 décembre 2010.] <http://www.aapspharmaceutica.com>.
3. **International conference on harmonisation of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use.** ICH Harmonised Tripartite Guideline_Pharmaceutical Development Q8(R2), current step 4 version, 2009. *ICH Harmonisation for better health*. [En ligne] [Citation : 27 mai 2010.] <http://www.ich.org/>.
4. **sanofi-aventis.** *Document de référence 2009*. 2010. document de référence déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.
5. —. Responsabilité Sociale de l'Entreprise, L'innovation centrée vers le patient. *sanofi-aventis*. [En ligne] [Citation : 16 décembre 2010.] mise à jour le 29 novembre 2010. <http://www.sanofi-aventis.com>.
6. **J.P.Morgan.** 29th annual Healthcare conference; january 11, 2011. *sanofi aventis*. [En ligne] [Citation : 18 01 2011.] <http://www.sanofi-aventis.com>.
7. **AFSSAPS.** Bonnes pratiques de fabrication. novembre 2009. 2009/9 bis.
8. **Department of Health and Human Services, U.S Food and Drug Administration.** Pharmaceutical cGMPs for the 21st century_a risk-based approach, september 2004. *FDA U.S. Food and Drug Administration*. [En ligne] [Citation : 01 juin 2010.] <http://www.fda.gov/>.
9. **Floch, Christophe.** ICH Q8, Q9, Q10 update. *STP Pharma Pratiques*. septembre-octobre 2008, Vol. 18, 5, pp. 363-369.
10. **International conference on harmonisation of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use.** ICH Harmonised Tripartite Guideline_The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use : Quality_M4Q(R1)_Quality overall summary of module2, module 3 : quality, current step 4



version, 2020. *ICH Harmonisation for better health*. [En ligne] [Citation : 15 novembre 2010.] <http://www.ich.org/>.

11. —. ICH Harmonised Tripartite Guideline_Quality Risk Management Q9, current step 4 version, 2005. *ICH Harmonisation for better health*. [En ligne] [Citation : 27 mai 2010.] <http://www.ich.org/>.

12. —. ICH Harmonised tripartite Guideline_Pharmaceutical Quality System Q10, current step 4 version, 2008. *ICH Harmonisation for better health*. [En ligne] [Citation : 27 mai 2010.] <http://www.ich.org/>.

13. **Bruce, Davis**. Product Quality Lifecycle Implementation, 2009. *ISPE*. [En ligne] [Citation : 12 septembre 2010.] <http://www.ispe.org/>.

14. **Abramovici, B, et al**. *Quality by design training course*. 23 october 2009. document interne à sanofi-aventis.

15. **Bobineau, Valérie, et al**. Quality by Design (QbD) applied to Pharmaceutical Development of small molecules. december 2009. document interne à sanofi-aventis.

16. **U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CMV), Office of Regulatory Affairs (ORA)**. Guidance for Industry, PAT_A framwork for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance; september 2004. *FDA U.S. Food and drug Administration*. [En ligne] [Citation : 1 juin 2010.] <http://www.fda.gov/>.

17. **ICH**. Implementation of ICH Q8, Q9, Q10_How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle; october 2010. *ISPE ingeneering pharmaceutical innovation*. [En ligne] [Citation : 16 décembre 2010.] <http://www.ispe.org/>.

18. **International conference on harmonisation of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use**. ICH Tripartite Guideline_Stability Testing Of New Drug Substances And Products Q1A(R2), current step 4 version, february 2003. *ICH Harmonisation for better health*. [En ligne] [Citation : 31 janvier 2011.] <http://www.ich.org>.

19. **U.S Food and Drug Administration**. *Guideline on general principles of process validation*. 1987.

20. **U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM)**. *Guidance for industry - process validation: general principles and practices*. 2008.

21. **ASTM.** ASTM E2537 - 08 Standard Guide for Application of Continuous Quality Verification to Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. *astm standards info*. [En ligne] [Citation : 15 janvier 2011.] <http://astm.nufu.eu>.
22. **Yu, Lawrence.** Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research*. april 2008, Vol. 25, 4, pp. 787-788.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
1. CONTEXTE DE TRAVAIL	13
1.1. Sanofi-aventis	13
1.1.1. Historique et évolution du groupe.....	13
1.1.2. Santé Grand Public et génériques.....	14
1.2. Sanofi-aventis France	15
1.2.1. Le site de Compiègne.....	15
1.2.2. Le Centre de Développement Industriel et Innovation : ID&I	16
1.3. Sanofi-aventis : Qualité et sécurité	17
2. BIBLIOGRAPHIE SUR LE <i>QUALITY BY DESIGN</i>	18
2.1. La FDA et les recommandations ICH	18
2.1.1. ICH Q8 (R2) : « <i>Pharmaceutical Development</i> ».....	19
2.1.2. ICH Q9 : « <i>Quality Risk Management</i> ».....	19
2.1.3. ICH Q10 : « <i>Pharmaceutical Quality system</i> ».....	20
2.1.4. Relation entre les GMPs et les ICH Q8, Q9, Q10.....	20
2.2. <i>Quality by design</i> : généralité, outils clés et gestion du risque Qualité	21
2.2.1. Le <i>Quality Target Product Profile</i> (QTPP)	24
2.2.2. Les <i>Critical Quality Attributes</i> (CQA)	24
↺ Exemple de CQA.....	25
2.2.3. Les <i>Material Attributes</i> (MA) et les <i>Process Parameters</i> (PP).....	26
↺ Exemples de MA et PP	26
↺ Le diagramme d'Ishikawa	26
2.2.4. Relation entre les <i>material attributes</i> , <i>process parameters</i> et les <i>critical quality attributes</i>	27
↺ Matrices d'évaluation de risque	27
↺ Plan d'expériences	30
2.3. Le <i>Design Space</i> (DS)	30
↺ Exemple 1 : deux paramètres influençant un <i>critical quality attribute</i>	31
↺ Exemple 2 : deux paramètres influençant deux <i>critical quality attributes</i>	32
2.4. Stratégie de contrôle	34
↺ Les outils PAT	35
2.5. Les bénéfices de la méthode <i>quality by design</i>	37
↺ Le développement	37
↺ La production	38

↻ La flexibilité réglementaire	38
3. LE QUALITY BY DESIGN APPLIQUÉ AU CENTRE DE DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL	39
3.1. Complémentarité des guides ICH Q8, Q9 et Q10	39
3.2. États des lieux du Centre ID&I de Compiègne	41
3.2.1. État des lieux des éléments du <i>quality by design</i>	41
↻ Rédaction du <i>quality target product profile</i>	41
↻ Identification des <i>critical quality attributes, material attributes et process parameters</i>	42
↻ Évaluation de risque : interaction entre <i>critical quality attributes, material attributes et process parameters</i>	42
↻ Le <i>design space</i>	42
↻ La stratégie de contrôle	42
↻ Bilan	43
3.2.2. État des lieux du processus de développement.....	43
↻ les études de pré-formulation	44
↻ étape 1 : le développement de prototypes de formulation	44
↻ étape 2 : le développement de la formulation commerciale.....	44
↻ étape 3 : le développement du procédé de fabrication	44
↻ étape 4 : la transposition de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote	44
↻ étape 5 : la transposition à l'échelle industrielle	45
↻ étape 6 : la validation du procédé	45
↻ bilan	45
3.3. Schéma détaillé du processus de développement selon le <i>quality by design</i>	47
3.3.1. Étape d'initiation.....	49
3.3.2. Pré-formulation et stratégie de développement	49
↻ Étape de pré-formulation	49
↻ Stratégie de développement	50
3.3.3. Essais de formulation et de procédé.....	50
↻ Essais de formulation	50
↻ Essais de procédé	51
3.3.4. Optimisation de formulation et études d'interactions	52
↻ Optimisation de formulation	52
↻ Études d'interactions	53
3.3.5. Simulation de transposition, optimisation du procédé et stratégie de transposition	54
↻ Simulation de transposition	54
↻ Optimisation du procédé	54
↻ Stratégie de transposition.....	55
3.3.6. Transposition pilote et études de robustesse.....	56
↻ Transposition pilote	56
↻ Études de robustesse	56
3.3.7. Études du conditionnement.....	58
3.3.8. Transposition industrielle et stabilité primaire	59
↻ Transposition industrielle	59
↻ Stabilité primaire.....	60
3.3.9. La justification du procédé.....	60
3.3.10. La validation du procédé.....	61
↻ La validation du procédé au sein du centre ID&I	62
↻ Évolution de la méthode de validation du procédé.....	62
CONCLUSION.....	64

ANNEXES	66
ANNEXE 1 : exemple de <i>Quality Target Product Profile</i>	67
ANNEXE 2 : exemples de diagramme d'Ishikawa pour un comprimé enrobé à libération immédiate	68
ANNEXE 3 : liste des opérations typiques, <i>process parameters</i> et <i>quality attribute</i> pour la production d'un comprimé.....	70
ANNEXE 4 : schéma de révision des matrices d'évaluation de risque	73
ANNEXE 5 : exemple de matrice initiale d'évaluation de risque, revue et finale pour une opération de compression d'un comprimé	74
ANNEXE 6 : exemple de <i>Design Space</i>	77
ANNEXE 7 : comparaison du processus de développement du centre ID&I Compiègne et du processus de développement selon le <i>quality by design</i>	79
ANNEXE 8 : schéma du processus de développement selon le <i>quality by design</i>	80
ANNEXE 9 : exemple de règles de décisions pour la révision des <i>design space</i>	84
BIBLIOGRAPHIE	85
TABLE DES MATIÈRES.....	88
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	91
SERMENT DE GALIEN.....	92



TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : la philosophie du <i>Quality by Design</i>	11
Figure 2 : domaines thérapeutiques du groupe sanofi	13
Figure 3 : sanofi-aventis, site de Compiègne	15
Figure 4 : représentation des ventes des produits CHC sanofi-aventis en 2010.....	16
Figure 5 : relation entre les GMP et les ICH Q8, Q9, Q10	21
Figure 6 : étapes du développement d'un produit pharmaceutique appliquant le <i>quality by design</i>	22
Figure 7 : modèle de diagramme pour la gestion du risque qualité proposé par l'ICH Q9.....	23
Figure 8 : interaction entre la gestion du risque qualité et le <i>quality by design</i>	23
Figure 9 : évaluation de la criticité des CQA	25
Figure 10 : modèle de diagramme d'Ishikawa	27
Figure 11 : schéma de décision du niveau de risque qualité pour une matrice initiale d'évaluation de risque ...	28
Figure 12 : schéma de prise de décision du niveau de risque qualité pour une matrice revue d'évaluation de risque	29
Figure 13 : interaction entre l'espace de connaissance, le <i>design space</i> , et l'espace de contrôle	31
Figure 14 : pourcentage de dissolution d'un comprimé en fonction des paramètres 1 et 2.....	32
Figure 15 : représentation d'un <i>design space</i>	32
Figure 16 : représentation des valeurs acceptables du taux de dissolution et du taux de friabilité en fonction des paramètres 1 et 2.....	33
Figure 17 : <i>design space</i> de paramètres influençant plusieurs CQA	33
Figure 18 : nécessité de la stratégie de contrôle	34
Figure 19 : stratégie de contrôle, <i>design space</i> et PAT	35
Figure 20 : processus de développement du centre ID&I Compiègne.....	46
Figure 21 : processus de développement selon le <i>quality by design</i>	47
Figure 22 : étape d'initiation	49
Figure 23 : étape de pré-formulation.....	49
Figure 24 : étape de stratégie de développement	50
Figure 25 : étape d'essais de formulation	51
Figure 26 : étape d'essais de procédé	52
Figure 27 : étape d'optimisation de formulation	53
Figure 28 : étape des études d'interactions.....	53
Figure 29 : étape de simulation de transposition	54
Figure 30 : étape d'optimisation du procédé.....	55
Figure 31 : étape de stratégie de transposition	55
Figure 32 : étape de transposition pilote	56
Figure 33 : étape d'études de robustesse de la qualité des matières.....	57
Figure 34 : étape de robustesse du procédé.....	58
Figure 35 : étape d'études du conditionnement	59
Figure 36 : étape de transposition industrielle	59
Figure 37 : étape de stabilité primaire	60
Figure 38 : définition des limites d'un <i>design space</i>	61
Figure 39 : étape de justification du procédé	61
Tableau 1 : matrice d'évaluation de risque.....	28
Tableau 2 : complémentarité des guides ICH Q8, Q9 et Q10 pour la mise en place de <i>quality by design</i>	40
Tableau 3 : bilan de l'état des lieux de la mise en place des éléments du <i>quality by design</i>	43
Tableau 4 : approche du procédé de validation selon le <i>quality by design</i>	62
Tableau 5 : évolution de la définition de la validation du procédé.....	63

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ

Dans un monde en perpétuel changement, marqué par la volonté d'innover, les autorités réglementaires pharmaceutiques ont pris conscience du fait qu'un système de régulation trop rigide pouvait être un frein à l'introduction de systèmes innovants. En conséquence, la FDA et le comité de l'ICH ont développé au début du siècle le « *Quality by Design* », traduit littéralement par « la qualité par la conception ».

À la fois logique et complexe, ce concept vise à mieux connaître, et ainsi mieux maîtriser, les caractéristiques du produit et le procédé de fabrication en les explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. Mais la révolution de cette méthode de travail est, sans conteste, l'introduction d'une possible flexibilité réglementaire à travers la notion de *Design Space* : espace multifactoriel dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit.

Ainsi, le *quality by design* permet de concevoir des processus de développement pharmaceutique, non pas figés, mais évolutifs à l'intérieur d'espaces assurant *in fine* la qualité du produit.

Mots clés : *quality by design*, *design space*, développement pharmaceutique, assurance qualité, ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, gestion du risque

SUMMARY

In a constantly changing world, marked by the will to innovate, drug regulatory authorities have become aware that a rigid regulatory system could slow down the introduction of innovative systems. Accordingly, FDA and ICH Committee have developed, at the beginning of the century, the "Quality by Design".

Both logical and complex, this methodology aims to better know, and thus control, the characteristics of the product and the manufacturing process by exploring the limits and identifying critical parameters. But undoubtedly, the revolution of this method of working is the introduction of possible regulatory flexibility through the Design Space concept: multifactor space within production parameters can vary without altering quality product.

Thus, "quality by design" allows design process of pharmaceutical development, not fixed, but progressive into spaces ensuring at the end the quality of the product.

Keywords: *quality by design*, *design space*, pharmaceutical development, quality assurance, ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, risk management