

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année Universitaire 2010/2011

THESE N°

VALIDATION DU PROCÉDE DE FABRICATION
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE,
APPLIQUEE AUX FORMES SOLIDES ORALES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 11 avril 2011

par

Melle Marianne RAYNAUD

née le 14 juillet 1985, à Guéret

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Dominique Chulia Président
Mme le Professeur Anne Gayot Juge
Mme Marie-Françoise Dreyfuss, Maître de Conférence Juge
M Pascal Taillardat, Pharmacien Ingénieur Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

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

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

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

PROFESSEUR CERTIFIE :

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

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de six années d'études de Pharmacie à Limoges et d'une année de Master Professionnel de Pharmacie Galénique Industrielle à Lille et marque également le début de ma carrière professionnelle aux Laboratoires Delpharm à Lille. Comme le veut la tradition, je vais tenter de me soumettre au dur exercice des remerciements.

En premier lieu, je tiens à remercier sincèrement Madame le Professeur Dominique Chulia, qui a su me transmettre, dès la première année d'étude, sa passion pour la galénique. Je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir suivie et encouragée pendant toutes ces années. Soyez assurée, Madame, de toute mon estime et de mon plus profond respect.

Je remercie sincèrement Madame le Professeur Anne Gayot, pour ces précieux conseils et pour la qualité de son enseignement. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements pour votre présence dans ce jury et soyez assurée, Madame, de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Madame Marie-Françoise Dreyfuss, qui m'a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'en être juré. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens également à remercier Monsieur Pascal Taillardat, pour m'avoir accordé sa confiance et pour m'avoir toujours soutenue et encouragée depuis maintenant plus d'un an. Sois assuré de ma plus profonde reconnaissance et de mon amitié la plus sincère.

Je tiens à remercier les Facultés de Pharmacie de Limoges et de Lille, qui m'ont formée pendant toutes ces années et m'ont permis de suivre des enseignements de qualité.

Je remercie aussi Madame Anne-Lise Wautelet, pour son aide et sa gentillesse.

J'exprime ma vive gratitude à Monsieur Olivier Helak qui m'a permis de poursuivre ma carrière telle que j'osais l'espérer. Trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

J'exprime tous mes remerciements chaleureux à mes collègues du service de Développement Galénique des Laboratoires Delpharm Lille : Camille, Cédric, Pascal, Romuald et Stephan. Je vous suis reconnaissante pour m'avoir toujours soutenue, encouragée et rassurée dans certaines périodes plus difficiles. Cette première année à vos côtés aura été plus qu'agréable, enrichissante et amusante. Soyez assurés de mon amitié la plus sincère.

Je remercie maintenant toute ma famille qui m'a toujours supportée et fait confiance, mes parents, mes grands-parents, mon frère et Juliette, ma sœur et Bertrand, Manon et Maxence... Je remercie plus particulièrement Isabelle qui a fait naître en moi l'envie de devenir Pharmacien.

A Chloé, Céline et Halima, pour leur amitié et leur sympathie.

Enfin, mon plus grand remerciement va à mon fiancé Vincent, qui m'aura soutenue et supportée particulièrement pendant ces derniers mois et sans qui je n'aurais pu réussir sans l'avoir à mes côtés.

Sommaire

Première partie Contexte réglementaire et définitions relatifs à la validation

1 Contexte réglementaire de la validation du procédé de fabrication

- 1.1 *Pourquoi valider ?*
- 1.2 *Historique de la validation*
- 1.3 *Les bases réglementaires en vigueur*
 - 1.3.1 GMP européennes
 - 1.3.1.1 Guide BPF Chapitre 5 : Production
 - 1.3.1.2 Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation
 - 1.3.2 GMP américaines
 - 1.3.3 Agence Européenne des Médicaments
 - 1.3.3.1 Directive de 2001
 - 1.3.3.2 Révision de 2010
 - 1.3.4 ICH
 - 1.3.4.1 Développement Pharmaceutique, ICH Q8 & Q8R
 - 1.3.4.2 Management du risque par la qualité, ICH Q9
 - 1.3.4.3 Système Pharmaceutique de qualité, ICH Q10
- 1.4 *Les recommandations*
 - 1.4.1 Le PIC/S
 - 1.4.1.1 Guide GMP du PIC/S
 - 1.4.1.2 Recommandations

2 Validation du procédé de fabrication : définitions générales

- 2.1.1 Validation prospective
- 2.1.2 Validation rétrospective
- 2.1.3 Validation concomitante (ou simultanée)
- 2.1.4 Maîtrise des changements, revue qualité périodique et revalidation
 - 2.1.4.1 Maîtrise des changements
 - 2.1.4.2 Revue qualité périodique
 - 2.1.4.3 Revalidation

3 Autres types de validation

- 3.1 *Validation de la durée de stockage*
 - 3.1.1 Cas pratique de stratégie de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production
- 3.2 *Validation des méthodes analytiques*
- 3.3 *Validation des équipements : Qualification*
- 3.4 *Validation des procédés de nettoyage*
- 3.5 *Validation des systèmes informatisés*
- 3.6 *Validation des méthodes de prélèvement*
 - 3.6.1 Cas pratique de méthode de prélèvement d'échantillons d'un mélange d'un produit en développement

3.7 Validation des matières premières

Deuxième partie Validation prospective du procédé de fabrication et cas pratiques

1 Validation prospective du procédé de fabrication

1.1 Généralités

1.2 Développement du produit

1.2.1 Développement de la formule

1.2.2 Développement du procédé

1.2.2.1 La conception

1.2.2.2 Mise à l'épreuve des paramètres du procédé

1.2.2.3 Caractérisation du procédé

1.2.2.4 Vérification

1.2.2.5 Documentation du développement

1.3 Développement de la capacité du procédé de fabrication

1.3.1 Cas pratique d'étude de capacité (Laboratoires Delpharm, 2011)

1.4 Transposition d'échelle du produit/procédé

1.4.1 Les études de changement d'échelle

1.4.2 Les essais de qualification

1.5 Pré-requis à la validation

1.6 Organisation

1.7 Documentation support

1.7.1 Plan maître de validation

1.7.2 Protocole de validation

1.7.3 Rapport de validation

2 Application : validation de formes solides orales

2.1 Définition et contrôle des variables du procédé

2.1.1 Contrôles du produit en cours de procédé

2.1.2 Contrôles du produit fini

2.1.3 Contrôles du procédé

2.2 Les comprimés

2.2.1 Caractéristiques de la substance active ou des excipients

2.2.2 Evaluation du procédé et sélection

2.3 Les gélules

2.3.1 Composition des gélules

2.3.2 Evaluation du procédé et sélection

2.3.3 Mise en gélule

3 Les tendances

3.1 Vérification continue du procédé

3.1.1 Application pratique de la vérification continue pour un nouveau produit

3.2 Suivi du procédé par les cartes de contrôle

3.2.1 Application des cartes de contrôle pendant la compression, dans un procédé de fabrication en cours de validation

3.3 *Validation par la méthode des extrêmes*

3.3.1 Etude de cas de validation par la méthode des extrêmes

3.3.1.1 Analyse de risque

3.3.1.2 Stratégie de validation

3.4 *Cas particulier de l'échantillonnage stratifié en compression*

3.4.1 Echantillonnage stratifié en validation de procédé

3.4.2 Echantillonnage stratifié en production de routine

3.4.3 Application d'un échantillonnage stratifié en compression sur un produit hormonal microdosé en cours de validation du procédé de fabrication

Conclusion

Bibliographie

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	<i>Corrective Action / Preventive Action</i>
CE	Communauté européenne
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
CQAs	Attributs qualités critiques
CV	Coefficient de Variation
DDL	Dossier De Lot
DGAT	Dénombrement des Germes Aérobie Totaux
DMLT	Dénombrement des Moisissures / Levures Totales
DLU	Date Limite d'Utilisation
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
EMA / EMA	<i>European Medicinal Agency</i>
EU	<i>European Union</i>
FAT	<i>Factory Acceptance Test</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAMP	<i>Good Automated Manufacturing Practices</i>
(c)GMP	<i>(current) Good Manufacturing Practices</i>
HR	Humidité Relative
HVAC	<i>Heating, Ventilation and Air Conditioning</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IPC	<i>In Process Control</i>
LIS	Limite Inférieure de Spécification
LSS	Limite Supérieure de Spécification
MCM	Méthode des Critères Marginaux
MSP	Maitrise Statistique des Procédés
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme</i>

PQR	Revue Qualité Périodique
QC	Qualification à la Conception
QI	Qualification à l'Installation
QMP	Plan Maître de Qualification
QO	Qualification Opérationnelle
QRM	<i>Quality Risk Management</i>
RPN	<i>Risk Priority Number</i>
SAT	<i>Site Acceptance Test</i>
Srel	Déviation relative standard
SVM	Méthode Standard de Vérification
US	<i>United States</i>
VM	Vérification Métrologique
VMP	Plan Maître de Validation (<i>Validation Master Plan</i>)

Introduction

Le développement d'un médicament est un procédé long, impliquant la découverte de la molécule active, les essais laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires. Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé sont importants. Mais la validation n'est pas seulement un exercice réglementaire, elle représente également un des principaux outils de l'assurance qualité, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation. C'est aussi une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet une diminution des coûts de production et de contrôle.

La validation est l'expression complète d'une séquence d'activités ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés, avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée. Les contrôles en cours de procédé et l'analyse à libération seuls ne sont pas suffisants pour assurer cette qualité, par conséquent tous les facteurs qui pourraient affecter la qualité de produit doivent être correctement conçus et démontrés pour fonctionner efficacement. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la capabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament.

Après avoir détaillé l'historique et le contexte réglementaire liés à la validation, les types de validation de procédé de fabrication seront définis, ainsi que la maîtrise d'un procédé validé. La validation d'un procédé de fabrication étant réalisée dans un contexte de validation global, les autres types de validation seront également décrits.

La seconde partie abordera plus particulièrement la validation prospective du procédé de fabrication, avec des études de cas pratiques et des applications portant sur les deux formes orales solides principales : les comprimés et les gélules. Enfin, une description des tendances actuelles sera effectuée en fin de chapitre.

Première partie
Contexte réglementaire et définitions relatifs à la validation

1 Contexte réglementaire de la validation du procédé de fabrication

1.1 Pourquoi valider ?

L'industrie pharmaceutique utilise des matériels chers, des installations et des équipements sophistiqués et du personnel qualifié. L'utilisation efficace de ces ressources est nécessaire pour le succès continu de l'industrie : il ne serait pas possible d'utiliser les équipements sans savoir s'ils produiront le médicament ayant les qualités requises. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, pour l'assurance de la qualité, la réduction des coûts et les autorités réglementaires. De plus, une étude détaillée, un contrôle du procédé de fabrication et une validation sont nécessaires pour diminuer les échecs et augmenter la productivité.

La validation, dans son terme général, est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009). Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

Plus précisément, la validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé (dans les paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée. Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective). Dans le cas où cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider le procédé pendant la production de routine (validation concomitante). Les procédés qui ont déjà été utilisés pendant un certain temps sans aucun changement significatif, peuvent aussi être validés selon un protocole approuvé (validation rétrospective). Toutes ces méthodes de validation sont décrites dans le chapitre 2.

1.2 Historique de la validation

Avant le début des années 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments. Avant 1962, la seule voie pour les autorités pour prouver qu'un procédé n'avait pas fait ce qu'il devait faire était de prendre des échantillons du produit final, les analyser et montrer des écarts aux spécifications.

En 1962, aux Etats-Unis l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur américain et procureur) est approuvé (Klein D.B.) suite aux malformations de nouveau-nés en Europe, liées à la prise de thalidomide (Shaddle P. J., 2004) pendant la grossesse de leur mère (loi signée par le président John F. Kennedy le 10 octobre 1962). L'amendement exige alors que les fabricants de médicaments démontrent l'efficacité et la sécurité de leurs produits, déclarent les effets indésirables à la FDA et diffusent clairement aux médecins les avantages et les risques du médicament. Ces événements ont mené à l'évaluation des procédés de fabrication, mais cela prenait toujours beaucoup de temps avant que les autorités ne puissent déterminer de sérieuses et évidentes erreurs de production et exiger l'amélioration des procédés.

Les premiers règlements cGMP, basés en grande partie sur les directives de contrôle industrielles de l'Association des Fabricants Pharmaceutiques, ont alors été publiés et sont devenus effectifs en 1963. Ce changement a permis à la FDA de mettre en place une approche préventive plutôt qu'une approche réactive à un contrôle qualité. Ce fut aussi important dans la mise en œuvre des exigences de validation de procédé car cela a donné à l'agence le droit de refuser l'approbation d'un nouveau médicament si les méthodes, les installations et les contrôles utilisés pour la fabrication et le conditionnement d'un médicament étaient inadéquats pour garantir son identité, son dosage, sa qualité et sa pureté.

Les habitudes ont commencé à changer à la fin des années 1960 et au début des années 1970 où de nouveaux événements, tels que des comprimés de teneur non uniforme, fortement dosés et des procédures de stérilisation insuffisantes ont eu des répercussions sérieuses sur les patients (Loftus B.T., 1980). L'attention de la FDA s'est donc à nouveau focalisée sur l'inspection des procédés de fabrication. L'enquête a permis de mettre en évidence des hétérogénéités de teneur résultant de procédés de fabrication mal contrôlés. Deux fabricants

de produits à usage parentéral ont reçu des plaintes malgré des programmes de contrôle qualité et des tests de stérilité négatifs. Bien que la cause de la contamination microbiologique n'ait jamais été prouvée, les inspections ont permis de trouver des manques dans le procédé de fabrication, et il est devenu évident qu'il n'y avait eu aucune preuve que les produits étaient réellement stériles (Dietrick J.M., 2003).

Beaucoup de discours indiquant le besoin d'une validation de procédé ont été faits par les autorités et l'expression « procédé de fabrication validé » a finalement été définie dans le Programme de Conformité d'Inspections de Processus de Médicament (*Drug Process Inspections Compliance Program*) en 1978 (Helle M., 2003). Ce programme exigea tout d'abord la conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués, engageant alors une inspection des fabricants jusqu'à ce qu'ils aient prouvés leur conformité. Cependant, cette approche n'était pas entièrement satisfaisante car les échantillons n'étaient pas forcément représentatifs de l'ensemble du lot. Par exemple, les essais de stérilité du produit fini n'assuraient pas que le lot entier était stérile.

En mai 1987, une directive sur les Principes Généraux de Validation de Procédé était écrite pour les industries pharmaceutiques et vétérinaires (U.S. Food and Drug Administration, 1987) et depuis, des inspections complètes de procédés sont régulièrement exécutées par la FDA. Cette directive est rapidement devenue une source importante d'informations pour les fabricants pharmaceutiques, intéressés par l'établissement d'un programme de validation de procédé. Au même moment, la validation informatique, ou la validation de procédés informatisés, sont devenues également des sujets importants. Récemment, cette directive a été mise à jour et donne la définition la plus précise du concept de validation de procédé (U.S. Food and Drug Administration, 2011).

En 1989, la première édition du Guide européen GMP (Commission Européenne, 2008) a remplacé toutes les directives nationales dans l'Union Européenne. Ce guide de la Commission Européenne, en accord avec les directives de l'EMA, a servi de modèle pour tous les pays européens. Comme aux Etats-Unis, la validation des procédés stériles et aseptiques fut acceptée et mise en pratique dès que les premières directives réglementaires l'ont exigé.

Le Tableau I présente le parallèle entre l'évolution de la réglementation de la validation de procédé de fabrication en Europe et aux Etats-Unis, de 1963 à nos jours.

Tableau I Comparaison de l'évolution de la réglementation entre l'Europe et les Etats-Unis

ETATS-UNIS		EUROPE
1 ^{er} guide cGMP	1963	-
-	1971	1 ^{ère} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
-	1977	2 ^{ème} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Drug process inspections compliance programme, révision des cGMP</i>	1978	-
-	1983	3 ^{ème} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Directive General Principles on Process Validation</i>	1987	-
-	1989	Guide européen des GMP par la Communauté Européenne
Proposition d'amendements cGMP, incluant les règles de la validation	1996	-
-	2001	Directive EMEA : <i>Note for guidance on process validation</i> Guide GMP : annexe 15 Qualification et Validation
-	2010	<i>En cours</i> : révision directive EMEA de 2001
<i>Nouvelle directive Process Validation: General Principles and Practices</i>	2011	-

La mise en œuvre réglementaire de la validation était aussi une démarche volontaire de la FDA. Pendant les années 1980, les inspecteurs rapportaient souvent que les procédés n'avaient pas été validés ou avaient été insuffisamment validés. Les échecs de fabrication des lots étaient souvent associés à des procédés de fabrication non validés. La FDA a publié un certain nombre de lettres réglementaires aux fabricants concernés citant le manque de validation adéquate du procédé comme une déviation réglementaire vis-à-vis des cGMP, engendrant la non-conformité du médicament.

En Europe, la préparation de nouvelles directives sur la validation de procédé commença dans les années 1990 et continua entre 1997 et 2001. En septembre 2001,

l'Annexe 15 du Guide européen GMP (intitulée « Qualification et Validation ») (Commission Européenne, 2001) et la « *Note for Guidance on Process Validation* » (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001) ont été présentées.

En 1997, S. Roman (Roman S., 1997) a trouvé la validation comme étant l'un des outils principaux de l'assurance qualité, aboutissant à des coûts de production et des contrôles réduits. M.J. Girault (Girault M.J., 1997) présenta des calculs montrant que le coût de validation comparé aux coûts totaux de l'usine était approximativement de 1,2 %, et de 7,8% comparé aux coûts totaux du département qualité. D. Caubel (Caubel D., 1997) de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a évalué la signification des directives et a déclaré qu'elles devaient servir principalement de structure pour la validation. Elles devraient donner des conseils pour une pratique documentaire raisonnable mais elles devraient donner seulement des instructions détaillées dans des cas particulièrement sensibles, comme la prévention des contaminations croisées.

La plupart des fabricants pharmaceutiques mettent maintenant des ressources substantielles dans la validation de procédé pour des raisons tant réglementaires qu'économiques, mais malgré des efforts continus de l'AFSSAPS et de l'industrie pharmaceutique, les inspections continuent à trouver que certaines industries pharmaceutiques utilisent des procédés non validés ou insuffisamment validés.

La validation de procédé est devenue une partie de gestion stratégique de qualité et d'amélioration de performances ; tous ses avantages (pour les patients aussi bien que les fabricants) ont été reconnus et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients.

La validation de procédé pharmaceutique s'est grandement développée pendant ces dernières années. Pour la plupart des industries, elle est, à l'origine, apparue comme une exigence réglementaire et, de là, était souvent considérée comme un fardeau. Malgré les critiques initiales, la validation de procédé de fabrication est maintenant bien acceptée et considérée comme une partie de la gestion de qualité.

L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication pharmaceutique et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées. De nombreux fabricants travaillent sur des stratégies pour réduire le coût de la validation et considèrent la validation dès la conception même du produit et son développement. De nouvelles technologies en développement pour l'analyse à 100 % des médicaments et d'autres innovations dans l'industrie pharmaceutique peuvent aussi avoir un effet significatif sur les concepts de validation de procédé (U.S. Food and Drug Administration, 2004).

1.3 Les bases réglementaires en vigueur

Compte tenu de l'importance de la validation en termes de qualité du médicament, les tendances de l'inspection pour le futur s'articulent autour de la formation continue de ses agents, du renforcement de sa collaboration dans l'évaluation des dossiers d'AMM, en particulier lors du changement de site de fabrication, et de sa participation à l'évolution des textes afin que ceux-ci tiennent compte au mieux des réalités du terrain.

Un certain nombre de facteurs doivent être respectés pour fournir l'assurance de la qualité d'un médicament, incluant la sélection des matières, la conception du procédé, le contrôle du procédé et les essais en cours de fabrication et à libération. En raison de la complexité des médicaments et du fait de devoir démontrer leur qualité, leur sécurité et leur efficacité, les essais à libération ne sont, seuls, pas suffisants : ces caractéristiques doivent être conçues et construites dans le produit. Dans quelques cas, des essais destructifs seraient exigés pour montrer que le procédé de fabrication était adéquat et dans d'autre cas, les essais sur le produit fini ne rendraient pas compte de toutes les variations qui peuvent arriver dans le produit et qui peuvent avoir un impact sur la sécurité et l'efficacité (la qualité ne peut pas être contrôlée ou testée dans le produit fini). Chaque étape du procédé de fabrication doit être

contrôlée pour augmenter la probabilité que le produit fini possède toutes les spécifications de qualité désirées. Pour chaque étape de fabrication, deux types de contrôles peuvent être réalisés : le contrôle des paramètres du procédé de fabrication (par exemple, lors d'une granulation, suivi continu de la température du produit) et le contrôle du produit après chaque étape (par exemple, réalisation d'un test d'aptitude à l'écoulement après granulation). Une analyse de risque effectuée au préalable aura déterminé les paramètres du procédé ainsi que les attributs qualité du produit à respecter afin d'obtenir un produit fini conformes aux spécifications.

Bien que les exigences particulières de la validation varient la nature du médicament (par exemple, stérile ou non-stérile) et la complexité du procédé, les concepts exposés dans les directives suivantes peuvent être appliqués et fournissent une structure acceptable pour construire une approche complète à la validation.

1.3.1 GMP européennes

Les GMP européennes (Commission Européenne, 2010) sont définies comme une partie de l'assurance qualité, qui assurent que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique, conformément aux standards de qualité appropriés pour leur usage. Les fabricants sont dans l'obligation de se conformer aux exigences des GMP pour la fabrication de médicaments, et d'utiliser comme matières premières seulement des principes actifs fabriqués également selon les GMP, tant pour une exigence réglementaire que pour une exigence de qualité.

En France, les industries pharmaceutiques doivent se conformer au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication publié au Bulletin Officiel N°2009/9 bis (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009). Ce guide est élaboré suivant le modèle européen du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain tel qu'édité par la Commission Européenne. Le guide est constitué de 9 chapitres généraux et de 19 Lignes Directrices particulières. Les principes de validation du procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et plus particulièrement dans la Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation ». De plus, « il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité ; ce

guide ne devrait, en aucune façon, freiner l'évolution de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par ce guide ».

1.3.1.1 Guide BPF Chapitre 5 : Production

Dans ce chapitre, 4 points généraux décrivent la validation :

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

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

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

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

Ces 4 points décrivent la validation dans son ensemble, ils concernent la majorité des types de validation précédemment décrits. Selon ce chapitre, la validation du procédé de fabrication doit être effectuée pour toute nouvelle formulation, pour tout changement majeur avec impact qualité produit et avec une certaine périodicité, le but étant toujours d'obtenir un produit répondant à ses spécifications de manière systématique.

1.3.1.2 Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation

Cette annexe décrit les principes généraux de la qualification et de la validation. Elle rappelle que les industriels doivent démontrer leur maîtrise des aspects critiques des opérations spécifiques, et que la qualité du produit est constante quel que soit le changement apporté sur un procédé de fabrication ou un équipement : « En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »

Cette annexe décrit la documentation à mettre en œuvre pour toute planification de validation, et donne les définitions des validations existantes (prospective, rétrospective, concomitante, revalidation...). Elle précise l'utilité d'effectuer une analyse de risque visant à évaluer et caractériser les paramètres critiques d'un procédé ou équipement : « Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »

Enfin, toute validation doit être effectuée sur des équipements qualifiés, avec des méthodes analytiques validées et du personnel formé. Une évaluation régulière de l'état de qualification ou validation doit être effectuée pour vérifier leur bon fonctionnement ou déroulement :

22. « Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée. »

23. « Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement. »

1.3.2 GMP américaines

Aux Etats-Unis, le code régissant les Bonnes Pratiques de Fabrication est le *Code of Federal Regulations, Title 21, part 211* (Christensen J.R., 2004) (Food and Drug Administration, 2010). Il est constitué de 11 chapitres généraux, similaires d'une manière générale à ceux décrits dans le guide européen. Ce guide ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé.

Plusieurs industries ont demandé à la FDA une directive spécifique pour connaître les obligations des industries pharmaceutiques pour assurer la conformité du médicament avec les exigences de la validation de procédé. La directive de 1987 (U.S. Food and Drug Administration, 1987) discute des éléments de validation de procédé et des concepts que la FDA considère comme acceptables dans un programme de validation. Depuis cette directive de 1987, la FDA a obtenu une expérience supplémentaire grâce à une surveillance réglementaire qui a permis de mettre à jour des recommandations concernant la validation (U.S. Food and Drug Administration, 2011). Cette directive fournit des recommandations qui reflètent certains buts de l'initiative de la FDA, intitulée « *Pharmaceutical cGMPS for the 21st Century – A Risk-Based Approach* » (Arling E.R., 2004), particulièrement en ce qui concerne l'utilisation de nouvelles technologies dans la fabrication pharmaceutique, aussi bien que la mise en œuvre de la gestion des risques et des outils et concepts du système qualité.

Cette révision est basée sur une approche du « cycle de vie », qui se concentre scientifiquement sur des pratiques de conception, de qualification (robustesse) et de vérification du procédé. L'approche du cycle de vie construit la validation de procédé en trois étapes : la conception, la qualification et la vérification en continu du procédé. Cette directive est aussi en adéquation avec les documents fournis par la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) comme l'ICH Q8 : Développement Pharmaceutique (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2009), l'ICH Q9 : Gestion des Risques Qualité (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005) et l'ICH Q10 : Système de Qualité Pharmaceutique (ICH Harmonised tripartite Guideline, 2008).

Cette directive mise-à-jour précise la définition de la validation du procédé de fabrication (Food and Drug Administration, 2009) comme étant la collection et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé jusqu'à l'étape de production, qui établit la preuve scientifique que le procédé est capable de délivrer des produits de qualité. Elle prend en considération les directives ICH Q8 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2009), Q9 (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005), Q10 (ICH Harmonised tripartite Guideline, 2008), et le principe du cycle de vie du produit (Drakulich A, 2008). Elle insiste sur le fait que la validation de procédé est une démarche qui inclut le développement du produit et du procédé de fabrication. La qualité, la sécurité et l'efficacité doivent être conçues dans le produit étant donné que la qualité ne peut être assurée uniquement sur le contrôle du produit fini, chaque étape du procédé devant être contrôlée pour garantir les caractéristiques et les attributs qualité du produit.

La directive ne prône plus la fabrication de 3 lots de validation mais décrit plutôt la validation en 3 étapes (Calnan N., 2009) (Pommeranz S., 2010), englobant tout le cycle de vie du produit :

1. conception du procédé : pour définir le procédé de routine selon l'expérience acquise pendant le développement et les changements d'échelle et établir une stratégie pour le contrôle du procédé ;
2. qualification du procédé (Peither T., 2010) : pour confirmer que le procédé est capable d'une fabrication de routine reproductible (avec la conception des locaux, la qualification des équipements et l'approche de la qualification de performance) ;
3. vérification continue du procédé : pour fournir l'assurance continue que le procédé est sous contrôle pendant la production de routine par des procédures qualité et une amélioration continue.

Les caractéristiques de cette nouvelle approche par le cycle de vie du produit sont :

- un haut degré de confiance dans la performance du procédé de fabrication avant commercialisation du produit ;
- la connaissance des sources de variation, la détection de leur présence et le degré de variation, la compréhension des impacts des variations sur le procédé et sur le produit et les risques associés ;
- une stratégie de contrôle appropriée pour obtenir un procédé de fabrication basé sur la connaissance et la compréhension ;

- une connaissance scientifique de chaque étape ;
- un état de contrôle du procédé tout au long de la vie de celui-ci ;
- une vérification continue du procédé.

Ce document insiste également sur la nécessité de posséder des compétences internes pour l'analyse statistique des données (Pommeranz S., 2008) (dont celles recueillies sur les lots commerciaux) ayant pour objectif la vérification continue et la maîtrise du procédé et des dérives. Elle conseille de prendre en considération l'expérience obtenue des procédés ou produits similaires. De la même manière, elle recommande de répertorier les erreurs des opérateurs dans le but de mesurer la qualité de leur formation.

1.3.3 Agence Européenne des Médicaments

1.3.3.1 Directive de 2001

« La validation du procédé de fabrication correspond à l'assurance et la preuve documentée qu'un procédé est capable de produire de manière reproductible un produit fini de qualité requise. » (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001). Cette directive tend à systématiser les données devant être incluses dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Néanmoins, il est reconnu que toutes les données de validation ne sont pas toujours disponibles lors du dépôt du dossier : cette directive tente alors de lier les études de développement à l'échelle laboratoire et pilote, le développement de procédé et son optimisation, avec les données à l'échelle industrielle. La progression de l'étape de pré-formulation jusqu'à la production industrielle doit être démontrée comme étant logique, raisonnée et continue.

- Etudes de développement et données de validation de procédé

Des informations sur les propriétés physico-chimiques du principe actif, la composition du produit fini et les éléments clé des excipients ou du procédé doivent être définies pendant les études de développement, tout comme les paramètres critiques du produit. Ces informations seront alors utiles pour l'évaluation des paramètres critiques du

procédé à contrôler pour l'assurance d'une reproductibilité inter-lots. Pour cela, il est aussi intéressant de mener des études de robustesse du procédé.

- Méthode de fabrication et données de validation de procédé

Il est utile de définir et justifier une méthode particulière de fabrication prenant en compte les propriétés du principe actif, le choix de la formulation et l'impact du procédé sur la qualité et la stabilité du produit pour décrire de manière complète le procédé de fabrication. Cette description devra inclure les contrôles en cours de procédé et les résultats à atteindre.

1.3.3.2 Révision de 2010

Début 2010, l'EMA a publié une révision (European Medicines Agency, 2010) (Pommeranz S., 2010) de la directive *Note for guidance on process validation* qui était en vigueur depuis 2001. Le but est de mettre à jour cette directive vis-à-vis de l'utilisation des technologies actuelles et fait suite au développement des nouvelles directives ICH (éléments décrits dans l'ICH Q8, l'ICH Q9 et l'ICH Q10), concernant particulièrement les analyses en cours de procédé, la qualité par la conception et la libération en temps réel. Ces directives fournissent un moyen structuré pour définir les attributs qualité critiques du produit, « l'espace de conception (*design space*) », le procédé de fabrication et la stratégie de contrôle. La directive de 2001 ne reflète pas les développements récents des analyses en cours de procédé, de la qualité par la conception et de la libération en temps réel. Elle fait référence à une approche traditionnelle de la validation, avec la fabrication d'un certain nombre de lots pour confirmer que le procédé est sous contrôle. Ces nouvelles directives fournissent des occasions supplémentaires pour vérifier le contrôle du procédé par des moyens alternatifs à cette validation traditionnelle. L'objectif principal est toujours de montrer qu'un procédé de fabrication est capable de fournir un médicament avec ses attributs qualité et ses spécifications.

L'EMA souhaite particulièrement intégrer les nouvelles technologies dans la directive, et montre que la « vérification continue du procédé » (qui fait référence à l'ICH Q8 R2) est en connexion avec une « amélioration continue ». Le cycle de vie du produit est également mis en avant. Un autre aspect est également noté : l'harmonisation avec la mise à jour de la

directive de 1987 de la FDA sur la validation du procédé. Il est mentionné que ces changements n'auront pas de conséquences sur les produits déjà mis sur le marché. Le but est donc de démontrer aux industries le potentiel de la validation du procédé de fabrication et de fournir une plus grande flexibilité à ce sujet.

La validation définitive de cette directive est planifiée sur le dernier trimestre 2011.

En conclusion, la directive de l'EMA évolue avec les technologies actuelles en parallèle de l'évolution de la directive de la FDA. Avec ces révisions, les considérations requises pour une validation de procédé selon la FDA ou l'EMA vont dans la même direction.

1.3.4 ICH

Le titre complet de l'ICH est *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. L'harmonisation des exigences réglementaires fut initiée par la Communauté Européenne dans les années 1980, dans le but de développer un marché unique des produits pharmaceutiques. Le succès obtenu en Europe démontra qu'une harmonisation était réalisable. Au même moment, des discussions bilatérales avaient lieu entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis sur des possibilités d'harmonisation. L'ICH fut officielle en Avril 1990 (International Conference on Harmonization, 2010).

L'ICH est composée de groupes d'experts provenant d'organisations réglementaires, d'associations industrielles de l'Europe, du Japon, des Etats-Unis et d'observateurs notamment de l'OMS, du Canada et de l'EFTA (European Free Trade Association composée de l'Islande, du Liechtenstein, de la Norvège et de la Suisse).

Avant l'implémentation de l'ICH, les industries rencontraient de nombreuses difficultés dans le dépôt de dossiers pour la mise sur le marché de produits pour différents pays, à cause de différences réglementaires. Le but est donc d'utiliser les ressources de manière plus économique et de réduire les délais de développement et de disponibilité des nouveaux produits, tout en maintenant la qualité, la sécurité, l'efficacité et les obligations

réglementaires. Le périmètre des activités est limité à l'enregistrement dans l'Europe, le Japon et les Etats-Unis (zones majeures de développement de nouveaux produits).

L'ICH fournit des guides spécifiques, élaborés par des groupes de travail d'experts (*Experts Working Group*). Les guides sont destinés directement aux industries, et sont classés en 4 catégories :

- qualité, relatif aux principes actifs et aux produits finis ;
- sécurité, relatif aux études pré-cliniques in-vitro et in-vivo ;
- efficacité, relatif aux études cliniques sur l'Homme ;
- multidisciplinaire, où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement de guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes.

La vision principale de l'ICH est de développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé applicable tout au long du cycle de vie du produit, basé sur une approche intégrant la gestion du risque qualité et la science. Les documents élaborés ont été, entre autres :

- Q8, Développement Pharmaceutique ;
- Q8R, Révision du Développement Pharmaceutique ;
- Q9, Gestion du Risque Qualité ;
- Q10, Système Qualité Pharmaceutique.

1.3.4.1 Développement Pharmaceutique, ICH Q8 & Q8R

Ce document (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2009) aborde le principe de « qualité par la conception » (*Quality by design*). Ce principe n'est pas entièrement nouveau : la qualité doit être conçue et construite dans le produit et le procédé de fabrication, et non seulement testée. Les caractéristiques du produit et du procédé doivent être scientifiquement conçues pour atteindre les exigences de qualité requises. Les attributs qualités critiques (CQAs) doivent être identifiés et contrôlés avec :

- les CQAs du principe actif et des excipients conçus pour délivrer un produit de qualité requise ;
- la sélection d'un procédé de fabrication approprié ;
- une stratégie de contrôle identifiée ;

- l'évaluation systématique, la compréhension et l'amélioration de la formulation et du procédé, avec l'identification et l'évaluation des inter-relations des attributs du matériel et des paramètres du procédé qui peuvent avoir un impact sur les CQAs du produit ;
- l'utilisation d'une compréhension améliorée du procédé et la gestion du risque par la qualité pour établir une stratégie de contrôle appropriée ;
- l'amélioration continue et l'innovation par le cycle de vie du produit.

La Figure 1 présente le système de qualité par la conception :

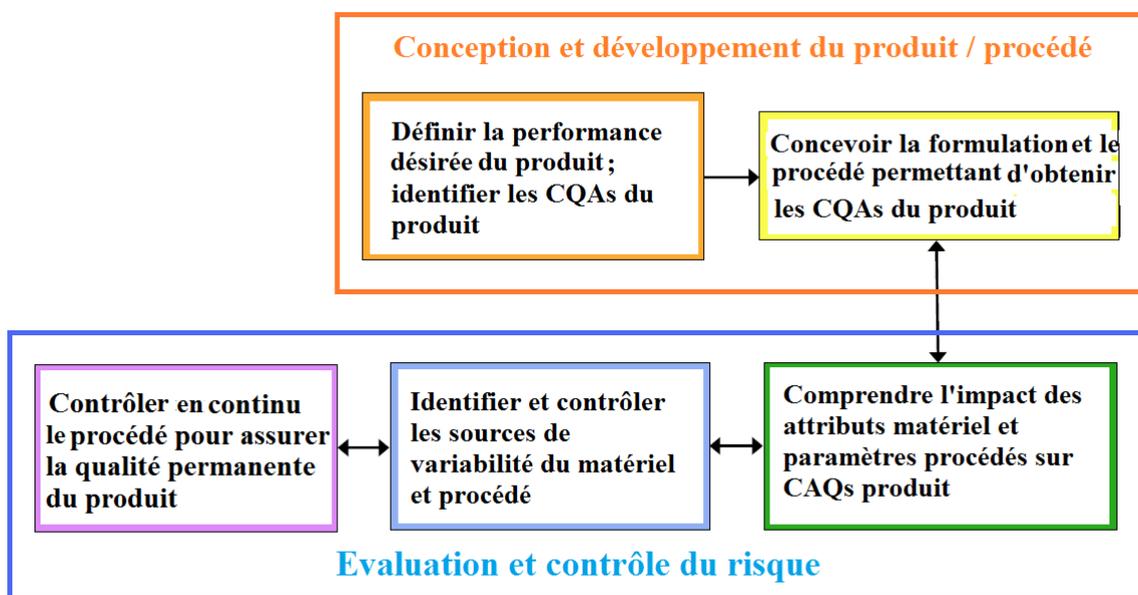


Figure 1 Système de « qualité par la conception » (France G., 2009)

1.3.4.2 Management du risque par la qualité, ICH Q9

Ce document (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005) est formé de 3 parties :

1. le corps principal du texte, qui explique le concept ;
2. l'annexe I qui fournit des méthodes et des outils ;
3. l'annexe II qui fournit les applications potentielles.

Ce concept peut être mis en application en parallèle à l'ICH Q8 et Q10. Les 2 principes majeurs du management du risque par la qualité sont :

- l'évaluation du risque doit être basée sur la connaissance scientifique et liée à la protection du patient ;
- le niveau d'effort, les formalités et la documentation du management du risque par la qualité doit être relatif au niveau du risque.

Le but principal de la gestion du risque est la protection du patient : cette gestion du risque doit être basée sur une approche scientifique et mettre en œuvre un travail multidisciplinaire. La gestion du risque doit être appliquée à toute spécialité ou système. Les 3 défis relevant de la gestion du risque sont l'identification, l'analyse (probabilité, détectabilité) et l'évaluation (sévérité) du risque. Le management du risque par la qualité peut être résumé dans la Figure 2 :

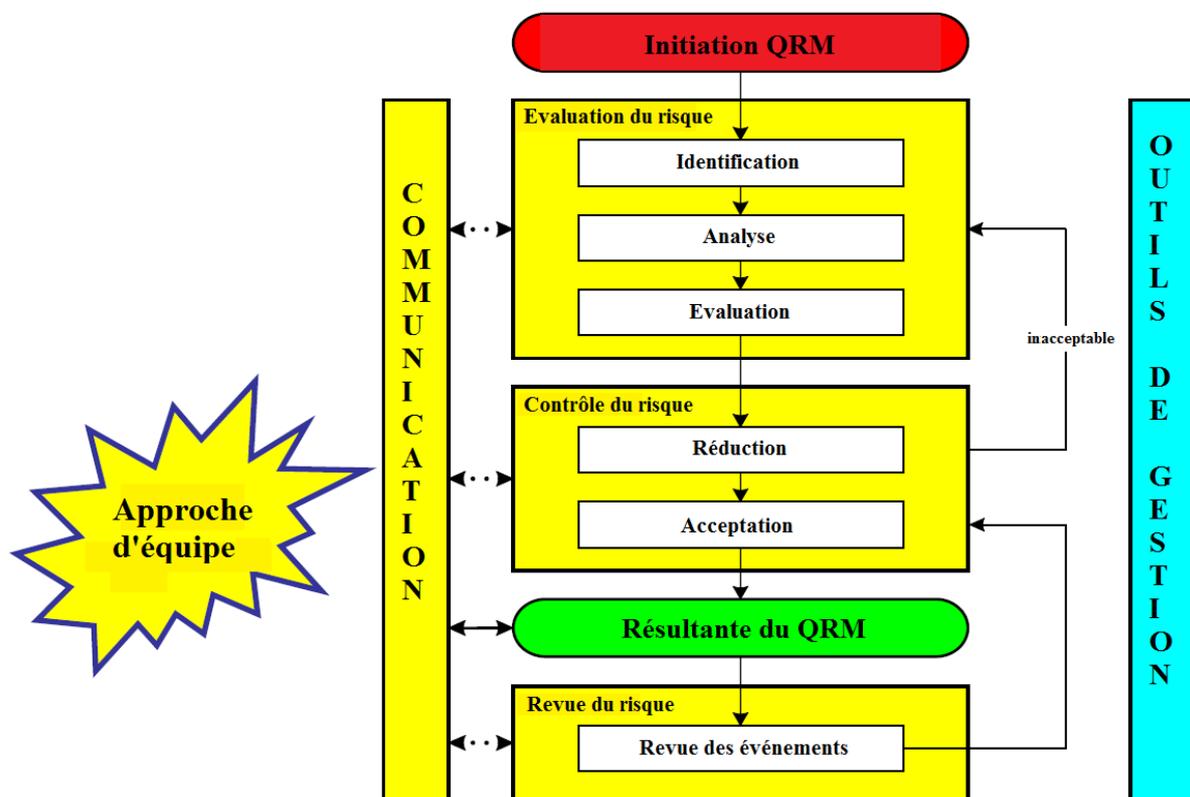


Figure 2 Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9 (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005)

L'évaluation du risque a pour but d'identifier le type de risque et sa gravité. Le contrôle du risque doit être mis en œuvre pour réduire et accepter le risque (selon le niveau de gravité évalué). La revue du risque doit être effectuée périodiquement pour mettre à jour son évaluation et son contrôle. Tous ces niveaux doivent être supportés par des outils de gestion du risque, tels que des analyses de risque, des cartes de contrôle, des outils statistiques...

1.3.4.3 Système Pharmaceutique de qualité, ICH Q10

L'implémentation du modèle ICH Q10 (ICH Harmonised tripartite Guideline, 2008) doit respecter 3 objectifs principaux (Figure 3), en complément ou amélioration des exigences GMP :

1. établir, adapter et maintenir un système permettant de fournir un produit avec les attributs de qualité appropriés aux besoins du patient, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des clients ;
2. développer et utiliser un contrôle efficace et un système de contrôle pour la performance du procédé et la qualité du produit ;
3. identifier et mettre en place les améliorations appropriées à la qualité du produit, les améliorations du procédé, la réduction de la variabilité. La gestion du risque par la qualité peut être utile pour identifier et privilégier les axes d'amélioration continue.

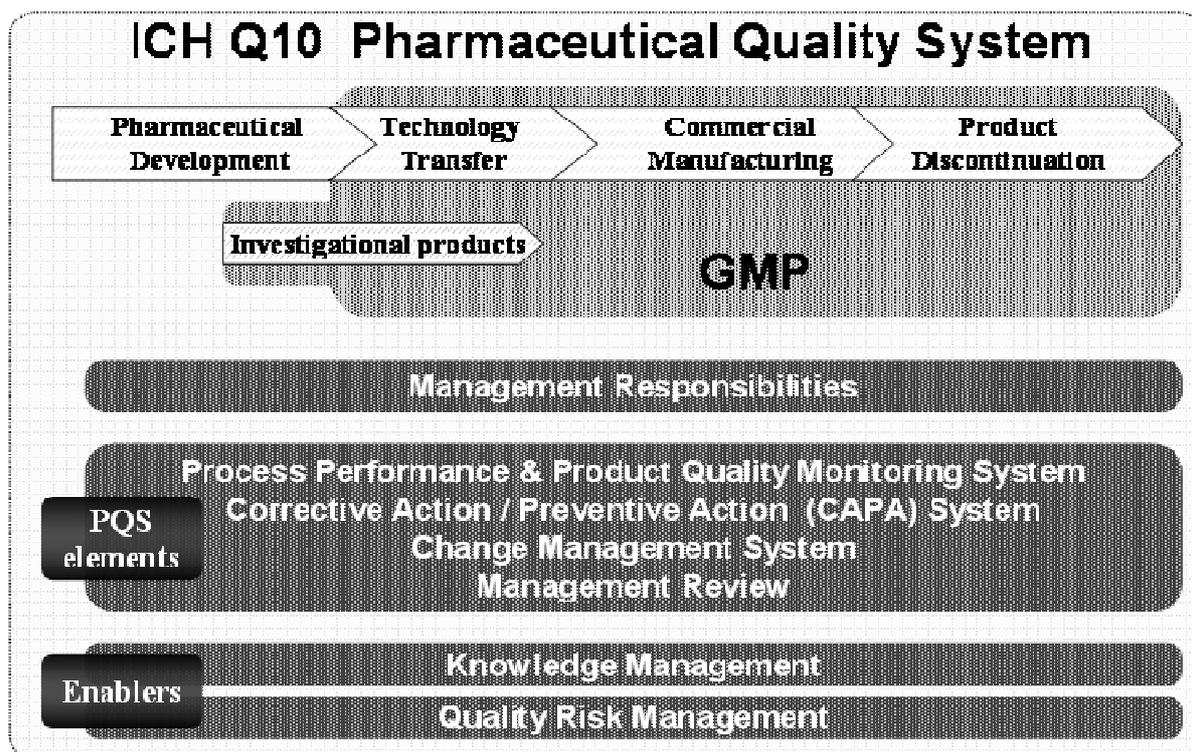


Figure 3 ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique (ICH Harmonised tripartite Guideline, 2008)

L'application et le maintien simultané des principes ICH Q8, Q9 et Q10 aura pour but de réduire au maximum le risque lié au produit, au procédé et au site, ainsi que le schématise la Figure 4 :

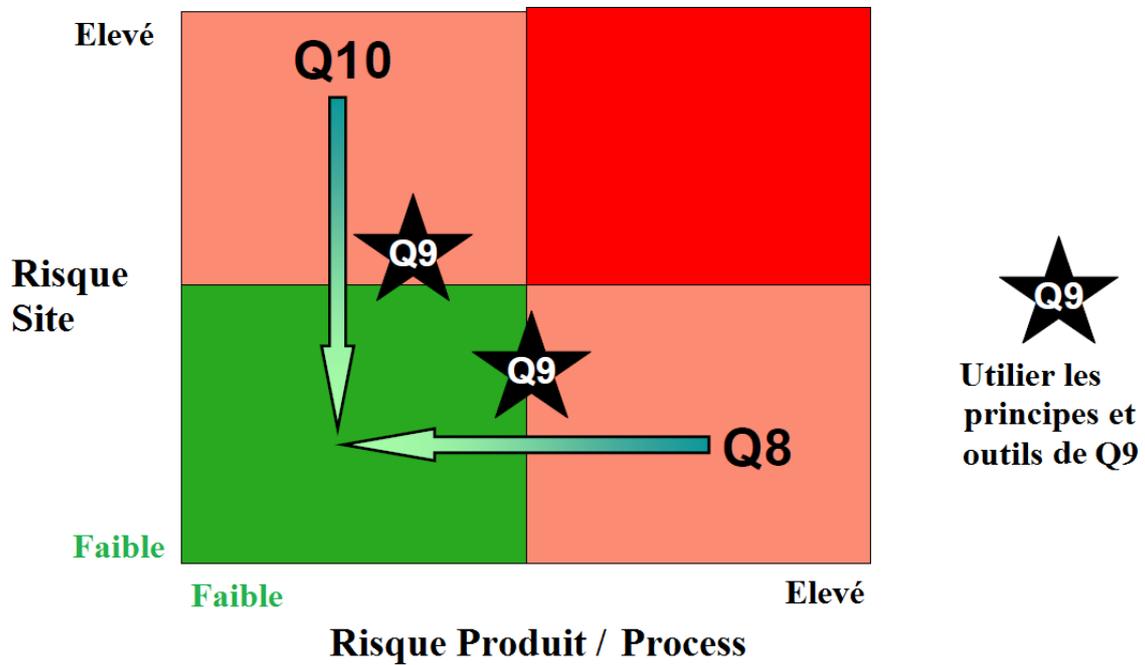


Figure 4 Contribution de ICH Q8, Q9, Q10 à la réduction du risque (France G., 2009)

1.4 Les recommandations

1.4.1 Le PIC/S

Le PIC (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2010) fut fondé par l'*European Free Trade Association* (EFTA) (MC Cormick K., 2009), sous le titre de « Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques ». Les membres initiaux du PIC comprenaient les 10 pays membres de l'EFTA à cette époque, c'est-à-dire l'Autriche, le Danemark, la Finlande, l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège, le Portugal, la Suède, la Suisse et le Royaume-Uni. Les membres du PIC ont ensuite été augmentés par l'entrée de la Hongrie, l'Irlande, la Roumanie, l'Allemagne, l'Italie, la Belgique, la France et l'Australie.

Le besoin de former le PIC/S est devenu nécessaire lorsqu'on réalisa, au début des années 1990, qu'une incompatibilité entre le PIC et le droit européen rendait impossible pour les nouveaux pays d'être admis comme membre du PIC. Les pays de l'Union Européenne, membres du PIC, ne pouvaient pas signer d'accords avec d'autres pays qui cherchaient à rejoindre le PIC. Seule la Commission européenne put signer des accords avec des pays non européens, alors que la Commission elle-même n'était pas un membre du PIC. Par conséquent, un arrangement de coopération, moins formel et plus flexible, a été développé pour continuer et améliorer le travail du PIC : le PIC/S devint alors un arrangement coopératif entre les Autorités de Santé. PIC/S est dorénavant l'abréviation et le logo utilisé pour décrire à la fois la *Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC) et la *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (PIC/S), opérant en parallèle. Le PIC/S commença à opérer le 2 novembre 1995 en conjonction avec le PIC.

Le PIC et PIC/S (sous le nom commun de PIC/S), fonctionnant ensemble, fournissent une coopération active et constructive dans le domaine des GMP. Le PIC/S a pour but de :

- faciliter la gestion de réseaux entre les autorités participantes,
- faciliter le maintien de la confiance mutuelle,
- faciliter l'échange d'informations et de l'expérience, dans le domaine des GMP et des secteurs liés,
- et de faciliter la formation mutuelle des inspecteurs GMP.

Les principales différences entre PIC/S et PIC sont récapitulées dans le Tableau II :

Tableau II Différences entre PIC et PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2010)

PIC/S	PIC
Scheme	Convention (harmonisation des GMP)
Arrangement informel	Traité formel
Pas de statut légal	Statut légal
Entre les Autorités de Santé (travail sur Guides GMP pour Europe)	Entre les pays
Echange d'informations, focalisation sur la formation des inspecteurs	Reconnaissance mutuelle des inspections, formation des inspecteurs
37 autorités	18 pays membres

Le PIC et le PIC/S sont deux instruments internationaux entre les pays et les autorités de contrôle pharmaceutique. Le PIC/S est conçu comme un instrument destiné à améliorer la coopération dans le domaine des Bonnes Pratiques de Fabrication entre les autorités de régulation et l'industrie pharmaceutique. Les missions du PIC/S sont de mener le développement international, la mise en œuvre et le maintien des normes des Bonnes Pratiques de Fabrication et des systèmes de qualité des inspections dans le domaine des médicaments. Cela doit être réalisé en développant et promouvant :

- des normes GMP harmonisées et des documents de conseils ;
- la formation des autorités compétentes, des inspecteurs en particulier ;
- l'évaluation (et la réévaluation) des inspections ;
- la facilitation de la coopération et de la gestion de réseau pour les autorités compétentes et les organisations internationales.

Le rôle du PIC/S est de :

- poursuivre et renforcer la coopération établie entre les autorités participantes dans le secteur des inspections et les domaines liés, en vue du maintien de la confiance mutuelle et de la promotion de l'assurance de qualité des inspections ;
- fournir la structure pour tout échange nécessaire d'informations et d'expérience ;
- coordonner la formation mutuelle pour les inspecteurs et pour les autres experts des domaines liés ;
- continuer les efforts communs vers l'amélioration et l'harmonisation des normes techniques et des procédures relatives à l'inspection de la fabrication des médicaments et les essais des médicaments par des laboratoires de contrôle officiels ;
- continuer les efforts communs pour le développement, l'harmonisation et le maintien des GMP ;
- prolonger la coopération à d'autres autorités compétentes souhaitant appliquer des normes équivalentes et les procédures dans le but de contribuer à l'harmonisation globale.

La documentation développée et publiée par le PIC/S est utilisable à la fois par les inspecteurs (pour qui elle est initialement écrite) mais aussi par les industriels (qui peuvent utiliser ces références pour comprendre ce que les inspecteurs attendent).

1.4.1.1 Guide GMP du PIC/S

Le guide GMP PE 009-9 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2009) est identique au guide GMP européen (Commission Européenne, 2010) (excepté quelques changements mineurs dans la terminologie).

Le guide GMP du PIC/S est élaboré en 3 parties principales : la partie I concerne les Bonnes Pratiques de Fabrication du produit fini, alors que la partie II concerne les Bonnes Pratiques de Fabrication des principes actifs. La partie III concerne les annexes.

La validation du procédé de fabrication est décrite succinctement dans la partie I du guide GMP, chapitre 5 (Production). Elle indique que « Lorsqu'une nouvelle formule ou procédé de fabrication est mis en place, il doit être démontré sa pertinence pour l'utilisation

en routine. Le procédé défini, [...] doit avoir démontré l'atteinte constante d'un produit de qualité requise. » De plus, tout changement significatif qui peut avoir un impact sur la qualité du produit doit être validé. Enfin, il est conseillé de revalider périodiquement les procédés ou procédures pour démontrer l'absence de changement de la qualité du produit fini.

Comme pour le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, l'annexe 15 du guide GMP du PIC/S est dédié à la Qualification et Validation. Les 2 annexes contiennent les mêmes éléments, avec la planification de la validation, la documentation à élaborer, les types de qualification et de validation existantes, la maîtrise des changements et la revalidation.

1.4.1.2 Recommandations

Cette publication (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2007) est classée par le PIC/S dans la catégorie de guide et est destinée aux inspecteurs. Elle peut être appliquée à la fois à la validation du principe actif ou du produit fini. Elle comprend des recommandations individuelles sur 4 sujets : le plan maître de validation, la qualification à l'installation et opérationnelle, la validation de procédé de fabrication non-stérile et la validation de nettoyage.

Ce guide prend en considération 3 aspects importants : la politique de validation du laboratoire doit être une approche multidisciplinaire, avec la collaboration d'experts de disciplines variées. Elle nécessite des contraintes de temps : cette période est généralement la dernière étape avant le passage en routine. Enfin, la validation est une étape coûteuse puisqu'elle demande l'implication de personnes compétentes et de technologies spécialisées.

Une vue d'ensemble des éléments de validation mentionnés ou traités dans quelques guides majeurs officiels est présentée dans le Tableau III :

Tableau III Comparaison des éléments décrits dans les guides GMP et les recommandations du PIC/S

		Annexe 15 guide EU GMP*	Guides GMP US FDA**	Recommandations PIC/S***
Thème	Produits finis	●	●	●
	Matériel médical	-	●	-
	Procédé non stérile	●	●	●
	Principe actif	-	-	-
Sujet	Qualification à la conception	○	-	-
	Qualification à l'installation	○	●	●
	Calibration	○	○	○
	Qualification opérationnelle	○	-	●
	Qualification de performance	○	-	-
	Qualification d'un équipement établi	○	-	○
	Requalification	-	-	○
	Validation de procédé	●	●	●
	Validation prospective	●	●	●
	Validation rétrospective	●	●	●
	Validation concomitante	●	-	●
	Revalidation	○	○	●
	Revue périodique des systèmes validés	-	●	-
	Maîtrise des changements	●	-	●
Documents	Plan maître de validation	●	-	●
	Protocole de validation	●	○	●
	Rapport de validation	-	-	●
	Libération formelle après qualification	○	-	○

● sujet traité ○ sujet mentionné – sujet non traité

*(Commission Européenne, 2010); ** (U.S. Food and Drug Administration, 2010), *** (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2009)

2 Validation du procédé de fabrication : définitions générales

2.1.1 Validation prospective

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit. C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe :

- les étapes initiales d'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé ;
- l'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage ;
- la constitution des dossiers de lot de fabrication ;
- la définition des spécifications des matières premières ;
- le transfert de la technologie des lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale ;
- et l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.

2.1.2 Validation rétrospective

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective (Ligne Directrice 15, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009).

La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire, « sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot » (Ligne Directrice 15, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009). Cette revue de toute la fabrication antérieure évalue les données dans le but de prouver que le processus est toujours sous contrôle. Elle peut être utilisée pour les procédés bien établis qui ont été utilisés sans aucun changement majeur qui affecte les attributs qualité critiques du

produit (par exemple : changement de matière première, équipement, système...). Elle peut être utilisée par exemple pour d'anciens produits non validés lors de leur mise sur le marché mais devant l'être à présent pour être conformes aux exigences réglementaires.

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit, des lots fabriqués, pour démontrer que le procédé produit de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée, et quand :

- les attributs qualité critiques et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés et documentés ;
- des spécifications et contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis et documentés ;
- il n'existe pas un nombre excessif de déviations du procédé ou du produit attribuables à des causes autres qu'une erreur d'un opérateur ou un problème d'équipement (indépendant du procédé).

Le protocole de validation doit inclure les critères de sélection des lots et les données analytiques qui seront évalués afin de déterminer la cohérence du procédé. Le nombre de lots à étudier dépendra du procédé, mais en général les données de 10 à 30 lots consécutifs (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009) doivent être examinées y compris tous les lots hors spécifications, pour assurer la cohérence du procédé. Tous les lots dans la période de revue sélectionnée doivent avoir été fabriqués avec le même procédé et doivent avoir le même historique de contrôle et essais.

Les données obtenues devraient être évaluées par des personnes appropriées et un rapport final de validation récapitulant les résultats et la conclusion appropriée doit être rédigé. Ce rapport devrait être passé en revue et approuvé par les unités organisationnelles qui ont approuvé le protocole original.

Enfin, la validation rétrospective pourrait aussi être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats. Cependant, ce type de validation tend à ne plus être utilisé.

2.1.3 Validation concomitante (ou simultanée)

C'est une validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente qui n'est utilisée qu'à titre exceptionnel et qui doit être justifiée. Dans un nombre limité de cas, il peut être impossible d'achever la validation d'un procédé (manque de données disponibles) parce que (Food and Drug Administration, 2001) :

- « un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament orphelin ;
- les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée ou d'un procédé complexe multi-étapes et long ;
- les lots sont produits par un procédé modifié (par exemple, un procédé validé dérive à l'extérieur des critères d'acceptation pour un paramètre critique donné et le lot est soumis à des tests analytiques intensifs). »

Dans de tels cas, les industries pharmaceutiques devraient :

- documenter les raisons pour lesquelles la validation du procédé ne peut être achevée avant l'expédition du lot ;
- exécuter tous les éléments de la validation prospective, en dehors de la reproductibilité de fabrication, avant la libération d'un lot pour la distribution ;
- effectuer de manière intensive des contrôles en cours de procédé et des analyses, pour démontrer que chaque production exécutée a abouti à un produit respectant ses caractéristiques prédéterminées de qualité et ses spécifications.

Le niveau de contrôle en cours de procédé et à libération devrait être supérieur au niveau appliqué pour des productions de routine, et devrait être seulement réduit aux niveaux ordinaires une fois que le procédé aura été validé. Ce processus fournit une garantie pour le lot à l'étude, mais ne peut donner qu'une garantie limitée de l'uniformité de la qualité d'un lot à l'autre. Par conséquent, la validation concomitante ne doit être utilisée qu'à titre exceptionnel afin de ne pas distribuer pendant une période prolongée des lots fabriqués avant l'achèvement de la validation. Enfin, si l'analyse des données démontre que le procédé utilisé pour la fabrication de lots déjà distribués n'a pas été effectivement validé, aucun lot supplémentaire ne devrait être distribué avant que les corrections n'aient été mises en œuvre et le procédé validé.

2.1.4 Maîtrise des changements, revue qualité périodique et revalidation

2.1.4.1 Maîtrise des changements

La maîtrise des changements est un système formel (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000) par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs, susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure. La Figure 5 montre les relations existant entre la validation, la maîtrise des changements et la revalidation.

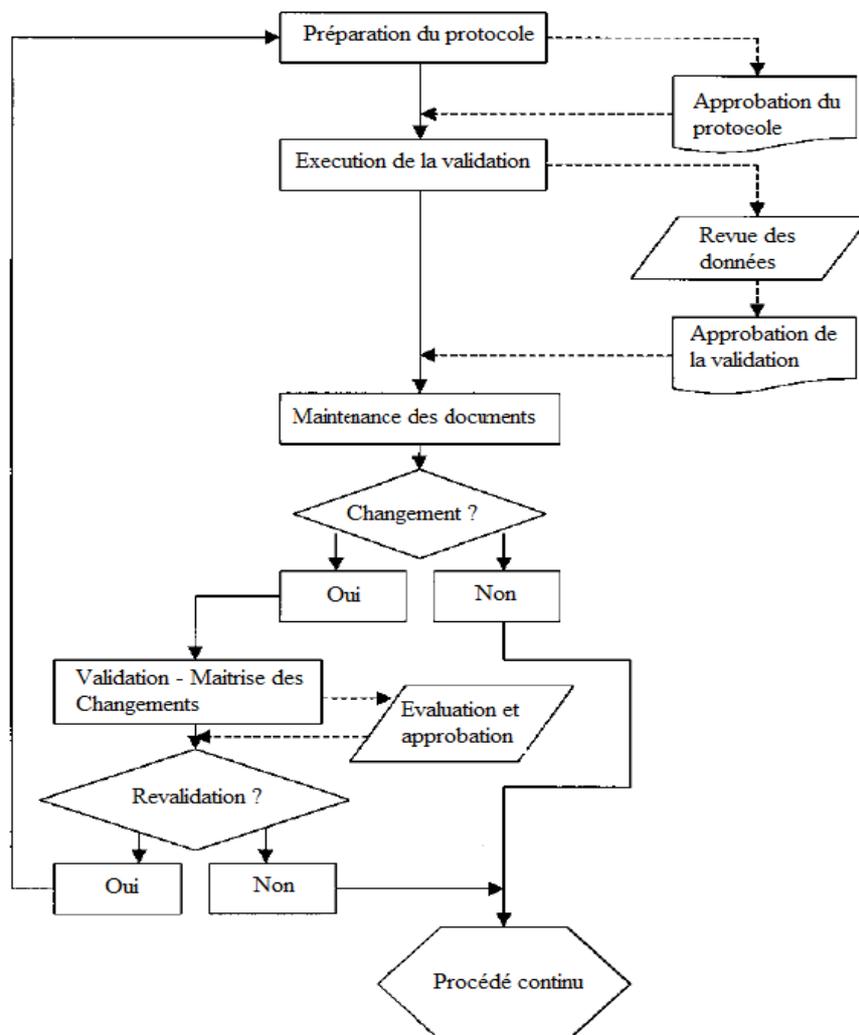


Figure 5 Arbre décisionnel de la validation et maîtrise des changements (Laboratoires Delpharm, 2009)

Les procédures établies pour la maîtrise des changements doivent décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification et doivent garantir la qualité du produit fini (par la production de données suffisantes) (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009). Une analyse de risque peut être conduite pour l'évaluation de l'impact du changement sur le procédé validé. Les changements peuvent être classés (par exemple, mineur ou majeur) selon leur nature et leur impact sur le procédé.

2.1.4.2 Revue qualité périodique

La revue qualité périodique (PQR) (ou revue qualité produit ou revue annuelle produit) s'intègre dans le cycle développement / validation / maîtrise des changements. C'est une revue régulière, périodique, concernant tous les médicaments commercialisés par une industrie pharmaceutique. Cette revue doit être menée avec l'objectif de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier toutes les améliorations pour les produits et les procédés. Elle permet, selon la réglementation en vigueur, de mettre en place des mesures préventives, ainsi que de détecter les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire. Cette revue conduite annuellement, documentée, prend en considération les points suivants (Pleinard J.F., 2006) :

- les décisions prises lors de la revue qualité précédente, afin de déterminer si elles ont été appliquées, si elles étaient pertinentes, et de prendre si nécessaire les mesures correctives et préventives qui s'imposent. De même, il faut prendre en compte les mesures correctives prises suite aux inspections des autorités, aux audits des donneurs d'ordre et aux audits internes.
- le nombre de lots réalisés dans l'année : s'il est faible, il sera nécessaire de se poser la question de la pertinence de la taille du lot, car lorsque trop peu de lots sont fabriqués, la maîtrise du procédé est diminuée.
- les matières premières : principes actifs, excipients et articles de conditionnement surtout en ce qui concerne les conditionnements primaires et les dispositifs de dispensation. Une attention particulière sera portée aux nouveaux fournisseurs. Les résultats des audits réalisés chez ceux-ci sont à prendre en compte.

- une revue critique des résultats des contrôles en cours de procédé, en particulier tous les paramètres critiques décrits dans le plan de validation et les résultats des analyses effectuées par le contrôle qualité devront également être pris en compte.
- les données liées à l'équipement et aux utilités doivent être instruites.
- une revue de tous les changements liés aux méthodes de fabrication, aux méthodes de contrôle et au matériel afférent.
- les données concernant les variations soumises, obtenues et à soumettre doivent être prises en compte.
- les résultats des études de stabilité en cours et leur tendance seront instruits.
- une revue des différents indicateurs de la qualité que sont les réclamations, les retours, les rappels et les investigations qui ont été faits.

Il existe 4 étapes majeures à la mise en place d'une revue qualité produit : l'élaboration d'une procédure, l'attribution de ressources, l'analyse des éléments entrants et l'analyse des éléments sortants avec un rapport documenté et prises de décisions.

Il existe des différences significatives entre la demande des Etats-Unis (par la FDA) et de l'Union Européenne (par la CE) concernant la revue annuelle des produits (Lee J.Y., 2008). Le Tableau IV fournit un résumé comparant les exigences et les conseils GMP pour la PQR parmi les GMP américaines (21 CFR 211.180 (e) (Code of Federal Regulations, 2010)), les GMP européennes (Commission Européenne, 2005) (section 1.5) et l'ICH Q7A (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000) (section 2.5). 3 termes sont utilisés pour cette comparaison : "Exigé" signifie que l'action est spécifiquement écrite dans le règlement ; "Attendu, non indiqué" signifie que les autorités s'attendent à l'action, mais cette action n'est pas écrite dans les règlements. Cette « attente » est basée sur des recommandations écrites contenues dans d'autres documents. "Non indiqué" signifie que l'action n'est pas une demande actuelle des autorités.

Tableau IV Objectifs de la PQR selon la réglementation appliquée (Lee J.Y., 2008)

Objectifs	FDA 21 CFR 211.180	CE Section 1.5	ICH Q7A Section 2.5
Déterminer le besoin de changement et/ou l'adéquation des spécifications du produit	Exigé	Exigé	Non indiqué
Adéquation des spécifications des matières premières	Non indiqué	Exigé	Non indiqué
Déterminer le besoin de changement des procédures de fabrication	Exigé	Non indiqué	Non indiqué
Déterminer le besoin de changement des procédures de contrôle de fabrication	Exigé	Non indiqué	Non indiqué
Vérifier la cohérence du procédé existant	Non indiqué	Exigé	Exigé
Déterminer le besoin de revalider le procédé de fabrication	Non indiqué	Exigé (spécifié aussi dans l'annexe 15 EU GMP)	Exigé (spécifié aussi dans section 12.6)
Souligner les tendances	Attendu, non indiqué	Exigé	Non indiqué
Identifier les améliorations produit/procédé	Non indiqué	Exigé	Non indiqué
Identifier les actions correctives	Attendu, non indiqué	Exigé	Exigé

Pour mettre en œuvre cette PQR, la FDA exige de déterminer le besoin de modifier

- le procédé de fabrication,
- les contrôles de fabrication,
- les spécifications du produit.

Seulement un de ces objectifs est exigé par l'Union Européenne (le besoin de changement des spécifications produit) et aucun de ces objectifs n'est mentionné dans l'ICH Q7A. L'Union Européenne possède des objectifs supplémentaires qui ne sont pas mentionnés dans les réglementations FDA ou ICH. Ceux-ci incluent l'identification des améliorations du procédé/produit, l'analyse des tendances et l'adéquation des spécifications des matières premières.

Deux objectifs critiques (vérification de la cohérence du procédé existant et détermination du besoin de revalidation du procédé) sont spécifiés par la CE et l'ICH Q7A mais non par la FDA.

Les procédures pour mettre en œuvre une PQR impliquent la revue, l'analyse et la tendance des données historiques (données générées des 12 derniers mois). Par conséquent, une PQR est en quelque sorte une revalidation rétrospective annuelle du procédé de fabrication. Lorsqu'elle est exécutée correctement avec l'incorporation des éléments requis d'une validation rétrospective, et en l'absence de changements significatifs du procédé de fabrication, une PQR peut nier ou substituer le besoin de revalidation prospective périodique (c'est-à-dire échantillonnage intensif et tests) du procédé de fabrication. Ceci est également appuyé par la section 12.6 de l'ICH Q7A : « Lorsqu'il n'y a pas de changements significatifs du procédé, et lorsqu'une revue qualité confirme que le procédé fabrique de manière reproductible un produit respectant ses spécifications, il n'y a pas besoin d'exécuter une revalidation.» (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000)

Bien que non spécifiquement exposé par la FDA et seulement mentionné brièvement par la CE, la PQR est en réalité une analyse pour identifier des tendances défavorables et est un des outils pour une action préventive telle que définie dans le système action corrective / action préventive (système CAPA). (U.S. Food and Drug Administration, 2006 ; European Medicines Agency, 2011)

Le Tableau V présente la fréquence et les procédures appliquées pour la PQR :

Tableau V Fréquence et procédures de la PQR selon la réglementation appliquée (Lee J.Y., 2008)

Fréquence et procédures	FDA 21 CFR 211.180	CE Section 1.5	ICH Q7A Section 2.5
Annuelle	Exigé	Exigé	Exigé
Prise en considération de la revue précédente	Attendu, non indiqué	Exigé	Non indiqué
Groupage par type de produit (ex : solide, liquide, injectable...)	Non indiqué	Autorisé	Non indiqué

Les 3 réglementations exigent une fréquence annuelle de la PQR, alors que seule la réglementation CE demande une prise en considération de la précédente PQR. La différence majeure entre la CE, l'ICH et la FDA est que seule la CE autorise le groupage par type de produits (lorsque cela est scientifiquement justifié). La FDA n'autorise pas ce regroupement en dépit de leur production par un procédé similaire, parce qu'elle considère l'unicité de chaque procédé de fabrication et les spécifications du produit, qui peuvent aboutir à des résultats différents : « Des produits différents ne devraient pas être groupés par « procédés similaires » ou toute autre approche similaire, car les différences nécessaires au procédé et/ou spécifications rendant chaque produit unique peut aboutir en des résultats de fabrication différents. » (U.S. Food and Drug Administration, 1998)

La FDA exige 5 éléments à revoir, la CE en exige 16 et l'ICH Q7A en exige 11 (Tableau VI). 4 des 5 éléments exigés par la FDA sont communs à la fois avec la CE et l'ICH (plaintes, rappels, retours et investigations). Enfin, 8 éléments exigés par la CE ne le sont pas par la FDA ni l'ICH.

Tableau VI Éléments à inclure dans la PQR selon la réglementation appliquée (Lee J.Y., 2008)

Éléments revus	FDA 21 CFR 211.180	CE Section 1.5	ICH Q7A Section 2.5
Nombre représentatif de lots (approuvés ou rejetés)	Exigé	Non indiqué	Non indiqué
Lots hors spécifications	Non indiqué	Exigé	Exigé
Plaintes	Exigé	Exigé	Exigé
Rappels	Exigé	Exigé	Exigé
Produits retournés	Exigé	Exigé	Exigé
Investigations	Exigé	Exigé	Exigé
Non-conformité / déviations critiques	Attendu, non indiqué	Exigé	Exigé
Etudes de stabilité / hors tendances	Attendu, non indiqué	Exigé	Exigé
Matières premières / articles de conditionnement (nouvelles sources)	Non indiqué	Exigé	Non indiqué
Contrôles en cours de procédé critiques / produit fini	Attendu, non indiqué	Exigé	Exigé
Changement du procédé	Attendu, non indiqué	Exigé	Exigé
Changement des méthodes analytiques	Non indiqué	Exigé	Exigé
Variations réglementaires soumises / accordées / refusées	Non indiqué	Exigé	Non indiqué
Comparaison des profils d'impuretés à des données historiques	Non indiqué	Non indiqué	Attendu, non indiqué (section 11.2)
Qualification des équipements et utilités	Non indiqué	Exigé	Non indiqué
Adéquation / efficacité des actions correctives de déviations/non conformités significative	Non indiqué	Exigé	Exigé
Adéquation / efficacité des actions préventives de déviations/non conformités significative	Non indiqué	Exigé	Non indiqué
Adéquation de toute action corrective d'un procédé ou équipement (basé sur la revue précédente)	Non indiqué	Exigé	Non indiqué

La FDA ne souhaite pas la revue de tous les lots produits sur les 12 derniers mois mais autorise la revue sur un nombre représentatif de lots. La revue de tous les lots est appropriée seulement si les lots représentatifs identifient une hors tendance. La CE et l'ICH Q7A ne souhaitent pas la revue de tous les lots mais exigent la revue de tous les lots hors spécifications.

La PQR selon la réglementation CE exige une revue de la qualification des équipements et des utilités, c'est-à-dire de l'HVAC, l'eau, l'air comprimé, etc. Alors que le concept d'assurance de qualification des équipements et utilités est exigé par la FDA et l'UE, il n'existe pas d'exigence particulière de la FDA ou de l'ICH d'inclure ce critère dans la revue du produit. Le but d'inclure la qualification dans la PQR n'est pas de dupliquer l'information mais de démontrer que les équipements et les utilités restent dans un état qualifié.

En conclusion, la PQR selon la CE est la plus exigeante en termes d'éléments à réviser, comparé à la FDA ou à l'ICH Q7A. Cependant, les objectifs principaux ne sont identiques entre les différents partis : 2 des 3 objectifs majeurs exprimés par la FDA ne le sont pas par la CE (la détermination du besoin de changement des procédures de fabrication et des procédures de contrôle de fabrication). Alors que la PQR selon l'ICH Q7A soit vraiment similaire à celle de la CE, elle ne possède aucun objectif en commun avec ceux de la FDA. Enfin, malgré ce qu'il est possible de penser, la revue qualité selon les exigences CE ne semble pas nécessiter plus de temps et de ressources comparé aux exigences FDA car elle seule permet le groupage par type de produit.

2.1.4.3 Revalidation

Comme observé sur la Figure 5, la revalidation fait suite à la maîtrise des changements et à la revue qualité périodique. La revalidation est divisée en 2 catégories : revalidation après introduction d'un changement (« Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ou l'équipement, conformément aux procédures de maîtrise des changements, ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit » (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009) ou revalidation périodique. Les changements typiques requérant une revalidation sont récapitulés dans le Tableau VII :

Tableau VII Changements nécessitant une revalidation et évaluation de l'impact (Maas A.)

Changements nécessitant une revalidation	Impact d'un changement
Formulation	Reproductibilité du procédé de fabrication Modification des propriétés physico-chimiques du lot <i>Revalidation prospective nécessaire avec dépôt aux autorités réglementaires avant production de routine</i>
Approvisionnement en principe actif / matière première	Stabilité du produit fini Comportement pendant fabrication Propriétés physico-chimiques (densité, viscosité, distribution granulométrique...)
Procédé / paramètre critique du procédé	Qualité du produit fini
Extension des limites d'un paramètre critique du procédé	Reproductibilité de la qualité du produit fini <i>Démontrer que ce paramètre n'est plus critique</i>
Matériaux de conditionnement primaire	Stabilité du produit fini Comportement pendant fabrication
Locaux / installations / site de fabrication	Environnement modifié, validation initiale obsolète
Equipement	Qualité du produit fini Comportement pendant fabrication <i>Un changement d'équipement « un pour un » ne nécessite pas de revalidation, excepté que le nouvel équipement doit être qualifié</i>
Hors-spécifications / déviations répétées	Qualité du produit fini

La revalidation périodique offre l'opportunité de vérifier que les systèmes opèrent toujours tels que validés à l'origine et qu'aucun changement fortuit n'ait affecté le procédé, le système, l'équipement ou le résultat final. Selon la Ligne Directrice 15 des BPF, « Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation ». (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009)

Le besoin de revalidation doit être évalué et documenté, en prenant en considération les données historiques du produit, les changements du procédé, les exigences réglementaires... La revalidation ne doit pas être autant étendue que la validation initiale lorsque la situation n'exige pas de répéter tous les aspects de la validation originale. Par exemple, si une pièce d'un équipement est achetée pour un procédé validé, la qualification à l'installation devra bien évidemment être effectuée. Cependant, la plupart des éléments de qualification opérationnelle sont déjà établis et certains éléments de la qualification de performance ne devront pas être répétés, selon l'impact sur le nouvel équipement (The Global Harmonization Task Force, 2004).

Un plan maître de validation est un document approprié pour établir la stratégie de revalidation du site fabriquant. Selon le produit, le procédé et la fréquence de fabrication, un intervalle de revalidation de 2 à 5 ans peut être recommandé. Si un procédé est toujours contrôlé avec d'autres méthodes (méthodes statistiques), alors des intervalles plus longs peuvent être justifiés.

Un programme complet de validation ne doit pas être effectué en une seule fois, étant donné que des changements peuvent survenir régulièrement. De tels changements peuvent être planifiés, auquel cas leur influence sur l'état de validation doit être évaluée dans un contexte de maîtrise des changements. D'autres changements ne sont pas prévisibles, et sont visibles à travers les tendances et les déviations aux spécifications. Dans ce cas, les mesures doivent être effectuées pour assurer l'état de contrôle du procédé. L'efficacité de ces mesures doit être démontrée à travers la revalidation. Les procédés de fabrication critiques doivent également être revus périodiquement selon un cycle interne établi.

3 Autres types de validation

3.1 Validation de la durée de stockage

Un intermédiaire de production existe dès lors que la forme chimique ou physique du produit change entre des étapes consécutives de production. Après chaque étape de production, l'intermédiaire de production peut être stocké : stockage exceptionnel (suite à un problème technique par exemple) ou faisant partie intégrante du processus de fabrication (stockage de produits vrac avant conditionnement). La durée du stockage peut influencer l'efficacité et la pureté du principe actif ainsi que l'aspect ou les propriétés physiques et mécaniques du produit. Etant donné que la durée de stockage des intermédiaires peut affecter la qualité et la sécurité du produit, elle doit être validée.

3.1.1 Cas pratique de stratégie de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production

En l'absence de recommandations des autorités à l'heure actuelle, ce cas pratique de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production est basé principalement sur l'expérience acquise du site pendant la fabrication des produits, mais également ponctuellement sur les spécifications des fabricants. L'ensemble des tableaux et des figures de ce chapitre est issu de la procédure du site de fabrication « Validation de la durée de stockage des intermédiaires de production » (Laboratoires Delpharm, 2009).

La stratégie de validation est basée sur une méthodologie de groupage et de définition du « pire cas » par une analyse de risque. Une analyse effectuée sur tous les intermédiaires de production permet de déterminer les intermédiaires les plus critiques.

Les intermédiaires de production des formes sèches incluent entre autres :

- les matières pesées ;
- les grains neutres et les grains actifs ;
- les mélanges des grains neutres et de principe actif avant compression ou remplissage de gélules ;
- les mélanges pour compression directe ou pour remplissage de gélules ;
- les noyaux et les comprimés nus ;
- les comprimés pelliculés (incluant les comprimés pelliculés en attente de dragéification) ;
- les dragées et les dragées imprimées ;
- les solutions de granulation ;
- les suspensions de pelliculage aqueuses et alcooliques ;
- les suspensions de dragéification.

Selon les procédés de fabrication utilisés, les différents intermédiaires de production sont identifiés. Certains intermédiaires peuvent être regroupés sur la base de similitudes physiques et chimiques. Pour chaque groupe d'intermédiaires fabriqués sur le site, le(s) produit(s) le(s) plus critique(s) pour la durée du stockage a (ont) été déterminé(s) en effectuant une analyse de risque. Les groupes d'intermédiaires sont divisés en intermédiaires liquides et en intermédiaires solides car leurs propriétés et leurs comportements durant le stockage sont différents. Les critères de sélection applicables aux intermédiaires sont décrits dans le Tableau VIII :

Tableau VIII Critères de sélection des intermédiaires de fabrication pour la détermination de leur criticité (Laboratoires Delpharm, 2009)

Intermédiaires liquides	Intermédiaires solides
Sensibilité à la lumière (selon l'expérience professionnelle du service Fabrication)	Teneur en principe(s) actif(s) par unité (plus la teneur est faible, plus l'impact du temps de stockage est important)
Risque de contamination microbienne (selon l'existence de spécifications microbiologiques particulières dans la monographie des excipients utilisés et selon la forme physique des intermédiaires)	Risque de contamination microbienne (uniquement pour les grains neutres)
Stabilité physique (par expérience, les solutions sont plus stables que les suspensions de dragéification, elles-mêmes plus stables que les suspensions)	Date limite d'utilisation du principe actif (plus elle est faible, plus l'impact du stockage est important)
	Indice de Carr (pour les grains et les mélanges de poudres)
	Sensibilité à la lumière (selon l'expérience professionnelle du service Fabrication)
	Sensibilité à l'humidité (uniquement pour les produits sensibles à l'humidité et les produits effervescents)

Pour chaque critère et chaque intermédiaire, un score de criticité allant de 0 à 3 est attribué, comme le montre le Tableau IX.

Tableau IX Indices de criticité des intermédiaires liquides et solides (Laboratoires Delpharm, 2009)

Indice	Intermédiaires liquides			Intermédiaires solides					
	Sensibilité à la lumière	Risque de contamination microbiologique	Stabilité physique des liquides	Teneur en PA	Risque de contamination microbienne	DLU du principe actif en jours	Indice de Carr	Sensibilité à la lumière	Sensibilité à l'humidité
0	N/A	N/A	N/A	Supérieur à 10%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1	Non sensible	Excipients en solutions sans spécifications microbiologiques OU excipients en pâte	Solutions	Entre 1% et 10%	NA	Indice 1 : 1825 j Indice 1,5 : 1460j	Entre 0% et 10%	Non sensible	N/A
2	N/A	Excipients en suspension sans spécifications microbiologiques OU excipients en solution avec spécifications microbiologiques particulières	Suspensions de dragéification	Entre 0,1% et 1%	Contrôle DGAT et absence d'E-coli	Indice 2 : 1095j Indice 2,5 : 730j	Entre 10% et 20%	N/A	Conditions <40% HR
3	Sensible	Excipients en suspension, spécifications microbiologiques particulières	Suspensions de pelliculage	Inférieur à 0,1%	Contrôle DGAT, DMLT, absence d'E-coli et de salmonelles	Indice 3 : Inférieur à 365j	Supérieur à 20%	Sensible	Conditions <37% HR

Tous les critères de sélection n'ont pas le même poids. La sensibilité à la lumière a moins d'importance puisque les intermédiaires de production sont protégés de la lumière par des sachets en aluminium. Ce critère a donc été affecté d'une pondération moindre.

Le score de criticité total pour chaque intermédiaire est obtenu en multipliant les scores de chaque critère par les pondérations correspondantes puis en additionnant les points. L'intermédiaire de chaque groupe ayant le score le plus élevé est considéré comme l'intermédiaire « pire cas » de ce groupe.

Les groupes d'intermédiaires de production font l'objet d'une analyse de risque. Cependant, seuls les temps de stockage des intermédiaires ayant une probabilité moyenne à élevée d'être stockés, seront validés (voir logigramme Figure 7). Les probabilités moyennes et élevées sont définies comme suit :

1. moyenne : l'intermédiaire peut être stocké au cours du processus de fabrication (suite à la fabrication de plusieurs lots du même intermédiaire par exemple).
2. élevée : le stockage de l'intermédiaire fait partie intégrante du processus de fabrication.

Les intermédiaires dont la probabilité de stockage est nulle ou faible ne sont pas validés :

3. nulle : le processus de fabrication ne permet pas le stockage de l'intermédiaire. L'intermédiaire n'est jamais stocké.
4. faible : l'intermédiaire n'est pas stocké lors des processus de fabrication habituels.

Pendant l'exercice de validation, les intermédiaires sont conservés dans les contenants habituellement utilisés et dans les conditions prévues dans les procédures en vigueur. 3 lots du même intermédiaire sont nécessaires pour valider la durée de stockage. Les échéances suivantes sont testées (Figure 6) :

- T_0 : échéance en fin d'opération. Elle sert notamment à valider la durée de stockage des matières pesées ;
- T_H : durée de stockage validée ;

- T_{obs} : durée de stockage observée = $2 \times T_H$. Cette échéance correspond à la date de réanalyse de l'intermédiaire.

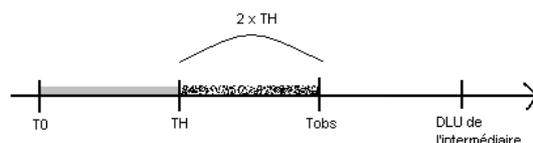


Figure 6 Echéances testées pour la validation du temps de stockage

La date limite d'utilisation DLU correspond à la date après laquelle l'intermédiaire ne peut plus être utilisé, elle est fixée arbitrairement comme égale à 3 fois la durée de stockage T_H .

En cours de production, l'opérateur devra s'assurer que les durées de stockage maximales et les conditions de stockage sont respectées avant utilisation des intermédiaires de production pour l'étape suivante. Les actions à entreprendre en fonction de la durée de stockage sont les suivantes :

- les intermédiaires stockés pour une période inférieure à la durée de stockage validée (zone grise) peuvent être utilisés ;
- pour les intermédiaires stockés pour une période supérieure à la durée de stockage validée mais inférieure à la durée de stockage observée (zone pointillée), une observation est ajoutée dans le dossier de lot ;
- pour les intermédiaires stockés pour une période supérieure à la durée de stockage observée mais inférieure à la DLU, une Notification Qualité est initiée. Les analyses supplémentaires à réaliser sont définies, l'intermédiaire ne sera pas utilisé avant l'obtention de résultats analytiques conformes ;
- pour les intermédiaires stockés pour une période supérieure à la DLU, lorsque celle-ci s'applique, l'intermédiaire ne peut plus être utilisé, sauf dérogation et analyses supplémentaires.

Tableau X Durée de stockage des intermédiaires de production (Laboratoires Delpharm, 2009)

Intermédiaire de fabrication	Durée de stockage validée	Durée de stockage maximale
Matières pesées	3 semaines	6 semaines
Solutions de granulation	24 heures	48 heures
Suspensions de pelliculage aqueuses	24 heures	48 heures
Suspensions de pelliculage alcooliques	7 jours	14 jours
Suspensions de dragéification	7 jours	14 jours
Grains neutres	6 semaines	12 semaines
	Effervescents : 1 semaine	Effervescents : 2 semaines
Grains actifs	3 semaines	6 semaines
	Effervescents : 1 semaine	Effervescents : 2 semaines
Noyaux et comprimés nus	3 mois	6 mois
	Sensibles à l'humidité : 1,5 mois	Sensibles à l'humidité : 3 mois
Comprimés pelliculés	3 mois	6 mois
Dragées	6 mois	12 mois

Les durées de stockage validées et maximales ont été déterminées en fonction de la durée moyenne de stockage de l'intermédiaire entre deux étapes de fabrication, observée sur l'ensemble des procédés du site de fabrication.

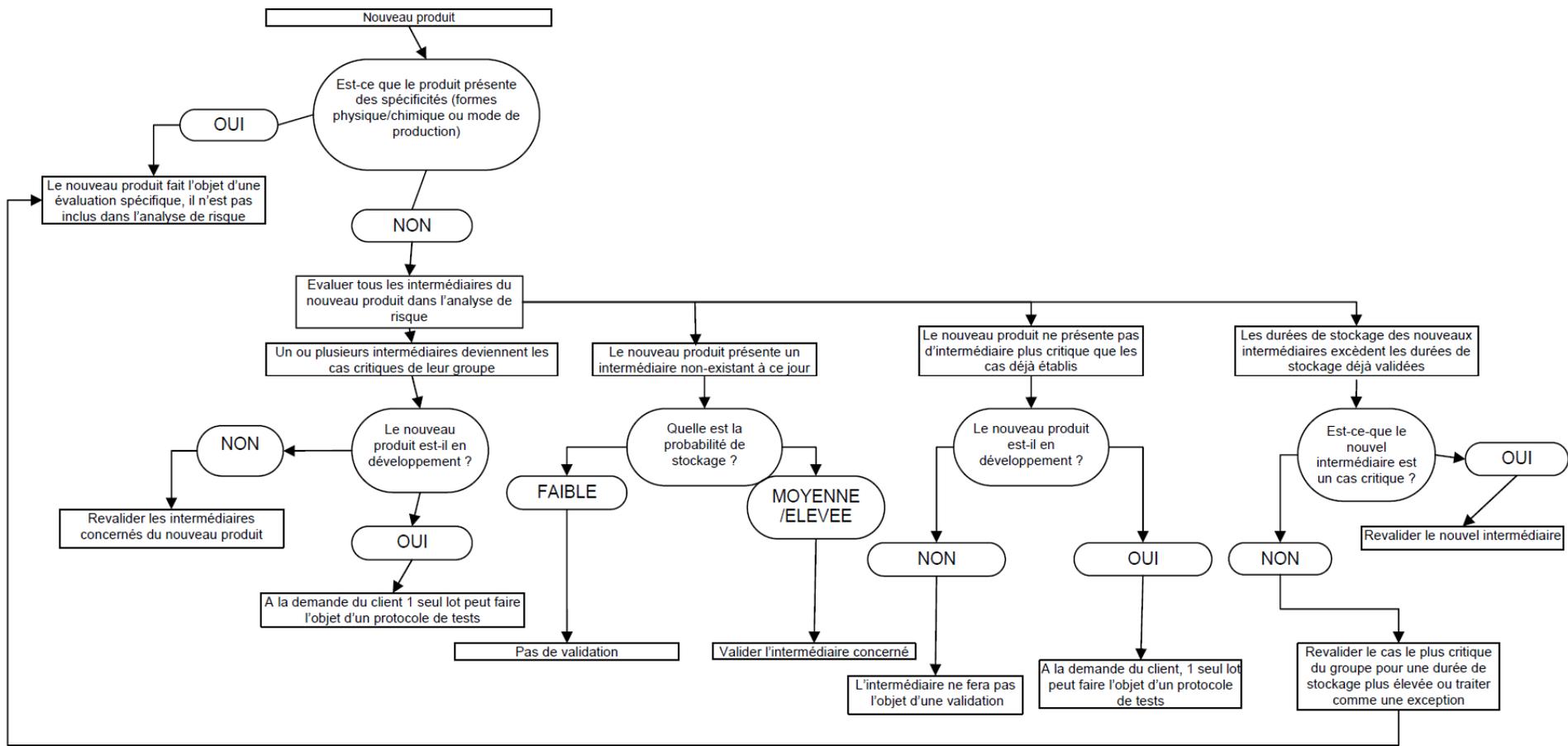


Figure 7 Logigramme de stratégie de validation des intermédiaires de fabrication (Laboratoires Delpharm, 2009)

3.2 Validation des méthodes analytiques

C'est l'évaluation d'attributs de qualité du produit par des essais, pour démontrer que la fiabilité est maintenue tout au long du cycle de vie du produit et que la précision, l'exactitude, le dosage, la pureté et les spécifications n'ont pas été modifiés.

Ces critères analytiques doivent être validés avant le commencement de tout programme de validation (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2005) :

- exactitude de méthode : capacité d'une méthode à mesurer la vraie valeur d'un échantillon ;
- précision de la méthode : capacité d'une méthode à évaluer la reproductibilité d'une valeur donnée entre une série de mesures obtenues d'échantillonnage multiple d'un échantillon homogène, sous les mêmes conditions opératoires. La précision peut être considérée à trois niveaux, la répétabilité, la précision intermédiaire et la reproductibilité :
 - répétabilité : elle correspond à la précision des résultats sur un intervalle de temps court et sous les mêmes conditions opératoires ;
 - précision intermédiaire : elle exprime les variations intra-laboratoire (différents jours, analystes, équipement) ;
 - reproductibilité : elle exprime la précision inter-laboratoires.
- spécificité : capacité de précisément mesurer l'analyte en présence d'autres composants ;

Les méthodes doivent être validées ou revalidées

- avant leur utilisation en routine (Jatto E., 2002),
- chaque fois que les conditions pour lesquelles la méthode a été validée changent,
- quand le Contrôle Qualité indique qu'une méthode établie change avec le temps,
- pour démontrer l'équivalence entre deux méthodes (par exemple, une nouvelle méthode et une méthode standard).

3.3 Validation des équipements : Qualification

Le terme qualification est utilisé pour les équipements, installations, utilités et locaux. La validation du procédé de fabrication ne peut être réalisée que sur des équipements qualifiés. La qualification est essentielle pour une mesure précise et juste : si le matériel n'est pas qualifié, assurant que les résultats indiqués sont dignes de confiance, tout autre travail basé sur l'utilisation de ce matériel sera suspect. La qualification est « l'action de fournir et documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus. La qualification est partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation de procédé. » (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000)

Ces études ont pour but de déterminer que les équipements et systèmes peuvent fonctionner avec constance dans les limites et tolérances établies. Elle devrait simuler les conditions de production réelles incluant le cas de la « pire éventualité » et du fonctionnement sous contrainte. Cette validation porte sur les caractéristiques techniques de l'équipement et sur la validation de l'installation et du fonctionnement de toutes les pièces principales servant à la fabrication de lots industriels (voir Figure 8). La qualification suit un ordre logique d'opérations successives :

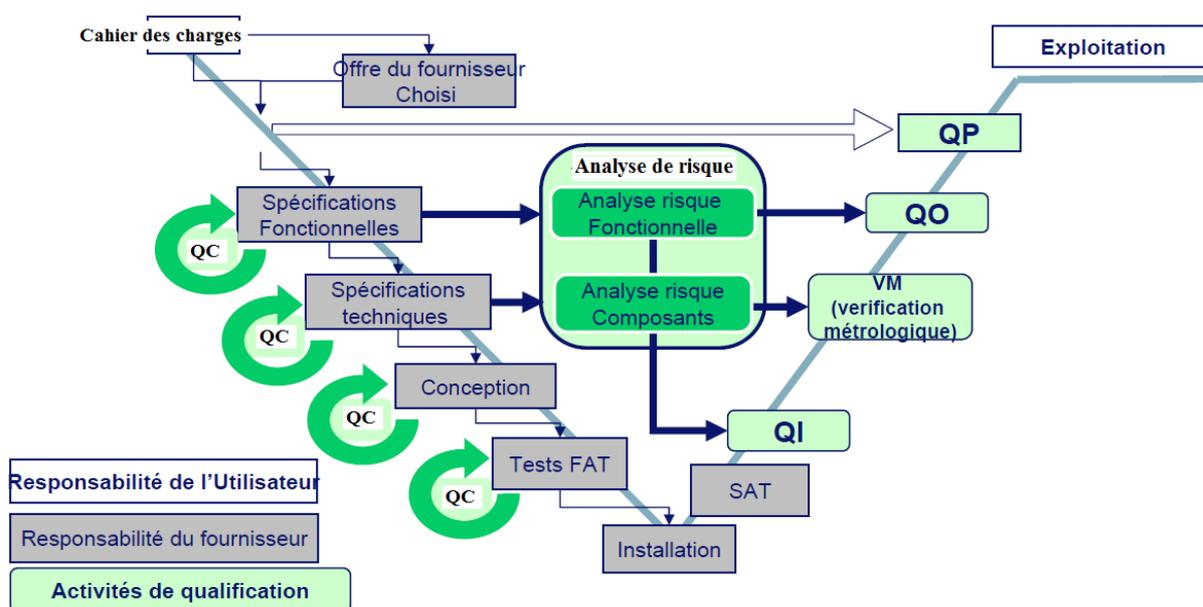


Figure 8 Qualification des équipements (Wautelet A.L., 2010)

- qualification à la conception (QC) : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés. Elle représente un des premiers éléments de la validation d'un équipement ;
- factory acceptance test (FAT) : tests d'acceptation dans l'usine fabriquant le matériel ;
- site acceptance test (SAT) : tests d'acceptation sur le site laboratoire ;
- qualification à l'installation (QI) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant (vérification « statique »). La QI doit comporter au minimum les éléments suivants (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009) :
 - installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
 - collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
 - exigences en matière d'étalonnage ;
 - vérification des matériels de construction.
- vérification métrologique (VM): étalonnage de l'appareil et rendu de conclusions sur la conformité du test par rapport aux critères d'acceptation ;
- qualification opérationnelle (QO) : succédant à la qualification à l'installation, c'est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation (vérification « dynamique »). La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
 - essais visant à inclure des conditions englobant les limites d'exploitation, représentatives de la « pire éventualité ».

Le succès de la QO permet une utilisation officielle des installations, systèmes et équipements.

- qualification de performance (QP) : dernière étape de qualification, c'est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit (intégration des procédures, du personnel, des matières premières). Elle peut, si nécessaire, être réalisée avec la QO. La QP doit comporter au minimum les éléments suivants (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009) :
 - essais réalisés au moyen d'équipements de production, de produits simulés et développés sur la connaissance du procédé, des installations, systèmes et équipements ;
 - essais visant à inclure des conditions englobant les limites d'exploitation.

3.4 Validation des procédés de nettoyage

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

Afin que la qualité des produits fabriqués sur un équipement soit conforme aux spécifications, l'efficacité des procédés de nettoyage doit être démontrée scientifiquement et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées, spécifiques ou non spécifiques. La sensibilité de la méthode utilisée doit permettre la détection des résidus, et sa limite de détection doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu acceptable établi.

La validation des procédés de nettoyage des équipements dédiés n'est généralement pas nécessaire pour la recherche des résidus de principes actifs. La même approche peut être utilisée pour le nettoyage des équipements que pour le nettoyage des zones de production (sol, mur, ...). Les agents de nettoyage doivent être évalués à la fois pour leur compatibilité entre eux et leur efficacité. Pour évaluer la compatibilité, les études doivent être menées pour démontrer que la méthode de nettoyage ne réagit pas avec les surfaces en contact. Pour évaluer l'efficacité du nettoyage, la méthode doit être mise à l'épreuve avec des types

d'organismes variés (gram négatif, gram positif, levures...) pour démontrer son objectivité (Fetterolf D.M., 2007).

La contamination résiduelle doit satisfaire aux limites résiduelles acceptables établies d'une part pour les résidus de principes actifs et de détergents, et d'autre part pour la contamination microbienne. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.

- le plan maître de validation annuel (VMP) définit le planning et la nature des projets de validation des procédés de nettoyage à réaliser ;
- un plan de validation établit par secteur la stratégie de la validation de nettoyage ;
- un protocole est élaboré afin de déterminer la mise en œuvre pratique de la validation d'un procédé de nettoyage ;
- un rapport de validation reprend l'ensemble des résultats obtenus et leur évaluation.

En général, la procédure de nettoyage appliquée à trois reprises consécutives et donnant des résultats satisfaisants permet de valider la méthode.

3.5 Validation des systèmes informatisés

La validation informatique est la preuve documentée que le système informatisé a été développé dans les standards de qualité, est adapté à l'usage prévu, continue de répondre aux critères définis durant son utilisation, est protégé contre tout accès ou intervention non autorisé et fonctionne sous contrôle. La validation doit être planifiée depuis la première étape du projet et couvrir la vie complète du système informatisé, jusqu'à son retrait. Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009). Elle doit aussi être étroitement liée et intégrée à la qualification de sa partie technique. La documentation doit être générée, revue et approuvée. Dans un contexte de maîtrise des changements, elle doit refléter avec précision toute la vie du système et l'état de validation du système.

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

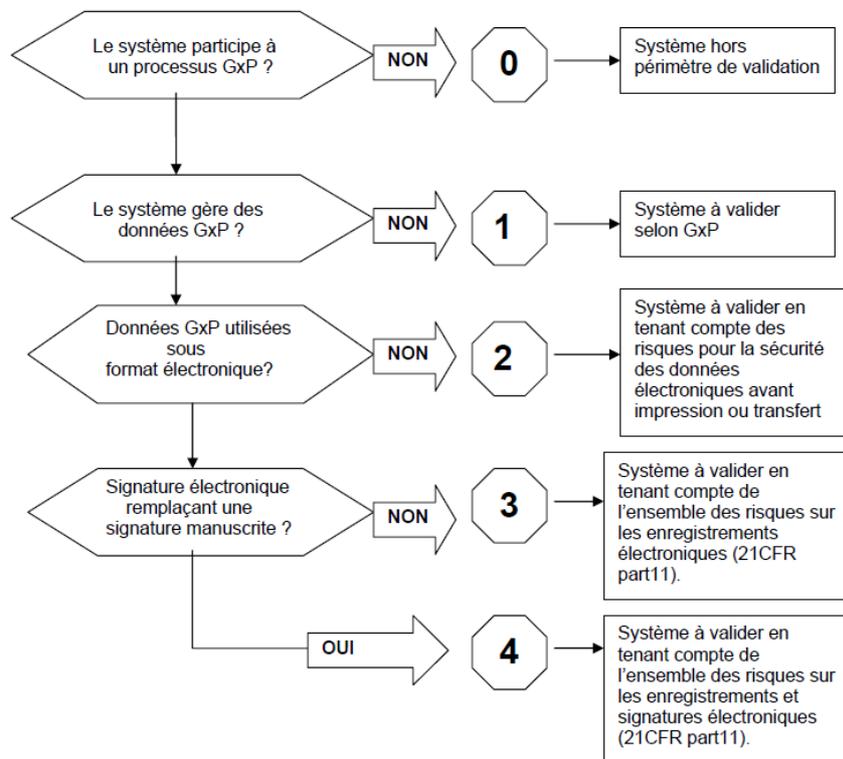


Figure 9 Détermination de la criticité de tous les systèmes informatisés (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques, 2008)

3.6 Validation des méthodes de prélèvement

Les méthodes de prélèvements doivent être validées et leur reproductibilité doit être démontrée. Les prélèvements doivent être représentatifs du lot prélevé. En fin de fabrication de chaque lot de routine, ou dans le cadre de développement, de validation du procédé de fabrication d'un produit, ou de validation de la durée de stockage, des intermédiaires de production ou des produits finis vrac sont prélevés par des personnes formées.

3.6.1 Cas pratique de méthode de prélèvement d'échantillons d'un mélange d'un produit en développement

La méthodologie de prélèvement est décrite dans un protocole approuvé, relatif au produit en développement. L'objectif du protocole est d'assurer que les masses prélevées sur des mélanges placebo avec des cellules de prélèvement montées à différentes hauteurs sont reproductibles entre les différents points de prélèvement et correspondent aux exigences définies dans la directive américaine « Powder Blends and Finished Dosage Units - Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment » (U.S. Food and Drug Administration, 2003).

Méthodologie (Laboratoires Delpharm, 2009) :

Deux mélanges placebo de formulation similaire à la formulation en développement sont fabriqués. Sur les mélanges lubrifiés, les prélèvements doivent être réalisés par deux préleveurs différents étant donné le caractère manuel de l'opération : un lot de mélange est prélevé en totalité par un préleveur. Le deuxième lot sera prélevé par le deuxième préleveur. Chaque tube est préalablement étiqueté et taré avant son utilisation. Le recueil des échantillons provenant des logettes se fera directement par transfert de la totalité du contenu de la logette dans les tubes de prélèvement via un entonnoir en verre. Pour chaque point de prélèvements, trois échantillons seront prélevés.

Exemple de plan d'échantillonnage d'un container de 100L :

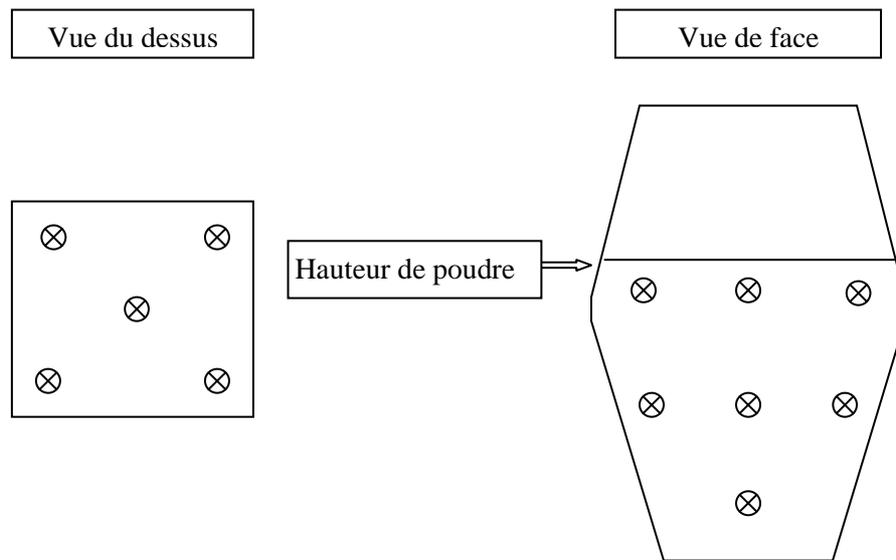


Figure 10 Exemple de plan d'échantillonnage d'un container de 100L (Laboratoires Delpharm, 2009)

L'ensemble du mélange sera donc représenté par 11 échantillons, prélevés sur 3 niveaux du lit de poudre : en surface, au milieu et au fond du container. Cinq points de prélèvements (prélevés en haut et au milieu du lit de poudre) couvriront le centre et les coins du container. Le dernier point couvrira le fond de cuve.

Les contrôles porteront sur la masse nette recueillie dans chaque logette. Les résultats concerneront :

- la tare de chaque tube ;
- la masse brute de chaque échantillon ;
- la masse nette de chaque échantillon ;
- la masse moyenne par point de prélèvement ;
- la masse moyenne sur l'ensemble des 3 séries par point de prélèvement ;
- le coefficient de variation par point de prélèvement et par série et par point sur les 3 séries.

Des résultats conformes aux spécifications valident les paramètres de prélèvement, tels que le temps d'ouverture de la canne pour le remplissage des logettes, la vibration manuelle ou non pour faciliter le remplissage des logettes et les modalités de dépôt de l'échantillon dans le tube de prélèvement.

3.7 Validation des matières premières

Le processus de validation d'une forme solide commence par une validation des matières premières, tant le principe actif que les excipients. La variation des matières premières est une des causes majeures de variation du produit (Tableau XI) ou de résultats hors-spécifications. Il est important de contrôler la qualité des matières premières en qualifiant ces matériaux et leurs fournisseurs. (Shadle P., 2004)

Le principe actif peut représenter le composant le plus variable dans le plan de validation du produit ou du procédé complet, étant donné que par exemple, les propriétés physiques comme la forme et la taille des particules ne sont pas toujours complètement définies. Un changement d'échelle de synthèse de nouveaux principes actifs peut survenir pendant le développement du produit et du procédé. Néanmoins, la validation du procédé de fabrication d'un produit à l'échelle industrielle devra être réalisée sur un principe actif caractérisé, dont la validation du procédé de fabrication aura également été effectuée au préalable. (Rudolph J.S., 2003)

Tableau XI Influence de certaines caractéristiques physico-chimiques du principe actif sur la qualité du médicament (Rudolph J.S., 2003)

Caractéristiques du principe actif	Influence sur produit fini
Chimiques	
Impuretés Niveaux d'impureté Métaux lourds Teneur en eau	Stabilité du produit fini
Physiques	
Morphologie Solubilité Surface spécifique	Biodisponibilité
Taille et forme des particules Masse volumique	Biodisponibilité Ecoulement du mélange Uniformité du mélange
Hygroscopicité	Biodisponibilité Ecoulement du mélange Reproductibilité du procédé de fabrication

La validation des excipients utilisés dans les formes solides orales n'est pas moins importante que celle du principe actif. Les facteurs à prendre en compte sont tout d'abord le grade et la source des excipients, la taille et la forme des particules, et la variabilité inter-lots. Les autres caractéristiques physiques doivent être prises en compte également dans un deuxième temps. Les caractéristiques chimiques, tels que la teneur en eau et les métaux lourds, doivent aussi être contrôlés.

Les étapes impliquées dans la validation d'une matière première ou d'un excipient sont les suivantes :

- les matières premières en quantité majoritaire dans le produit fini ou ayant une influence particulière sur le produit fini, devraient être validées par la vérification de leurs caractéristiques sur au moins 3 lots. Ces lots doivent être sélectionnés pour représenter les limites d'acceptation, à la fois haute et basse ;
- selon la durée d'utilisation d'une matière, sa stabilité physique, chimique et/ou microbiologique devrait être évaluée. C'est particulièrement vrai pour des excipients liquides ou semi-solides, pour lesquels des interactions avec le

contenant ou sa perméabilité à l'air et à l'humidité pourraient avoir un effet nuisible sur la matière première ;

- une fois que les matières premières choisies comme respectant le cahier des charges, elles peuvent être utilisées pour la fabrication d'un lot de produit fini. Il peut être approprié de fabriquer plusieurs lots de produit fini avec une matière première aux limites des spécifications (basses et hautes). De tels essais seraient particulièrement utiles quand le produit est connu pour être sensible à des changements mineurs des matières premières (principe actif et excipients) ;
- l'étape finale de la validation de la matière première devrait impliquer une inspection sur place du fabricant pour passer en revue ses opérations industrielles et contrôler ses procédures. La fiabilité de chaque fabricant et sa conformité aux dispositions réglementaires doivent aussi être déterminées.

Le programme de pré-formulation initié pendant les étapes précoces du développement du produit est rarement considéré comme partie de la validation, mais cela représente l'une des étapes les plus critiques du cycle du développement (Tableau XI).

Deuxième partie
Validation prospective du procédé de fabrication et cas pratiques

1 Validation prospective du procédé de fabrication

1.1 Généralités

De toutes les définitions actuelles, les 3 définitions les plus souvent référencées sont celles de l'EMA, de la FDA et du PIC/S.

- Selon les instances européennes du médicament (Commission Européenne, 2001), la validation est « l'évidence documentée qu'un procédé, opérant sous des paramètres établis, est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise », c'est-à-dire la conformité du médicament aux spécifications prédéterminées et aux attributs qualité. Un procédé validé est capable de produire successivement un produit fini de qualité prédéterminée.

- Selon les instances américaines (U.S. Food and Drug Administration, 2011), un procédé validé est un procédé qui assure la qualité du produit, par la preuve d'une « évidence scientifique que le procédé de fabrication délivre de manière cohérente et systématique un médicament de qualité exigé ».

- Selon le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2009), la validation du procédé de fabrication est « l'action de prouver, en accord avec les principes des BPF, que toutes les procédures, procédés, matériaux ou systèmes amènent aux résultats attendus ».

Les 3 définitions sont vraiment similaires ; la seule différence est que la FDA exprime une incertitude mineure du concept, en déclarant que la validation de procédé fournit seulement un haut degré (non absolu) en l'assurance que le procédé produira le produit désiré. Cela signifie que même en s'approchant de la validation de procédé aussi scientifiquement que possible, en incorporant des éléments de validation à chaque étape du développement du produit et en évaluant l'influence de différents paramètres sur le produit fini avec des études statistiques, l'éventualité d'obtenir des résultats erronés est toujours possible.

La preuve de la validation est obtenue par la collection et l'évaluation de données, compilées depuis le début de la phase de développement (si possible) jusqu'à la phase de production. La validation inclut nécessairement la qualification du procédé (qualification du matériel, équipements, systèmes, bâtiments, personnel), mais cela inclut également le contrôle du procédé entier pour la fabrication de lots identiques (répétabilité des lots). La validation est une procédure essentielle qui démontre qu'un procédé de fabrication opérant sous des conditions définies standard est capable de produire successivement un médicament avec les spécifications établies. La validation prospective est une exigence réglementaire et doit faire partie intégrante d'un programme de développement planifié et logique, du produit et du procédé. Un résumé du déroulement du développement et les besoins relatifs à la validation sont présentés dans la Figure 11 (Chao A.Y., 2003).

Les étapes majeures de la validation peuvent être classées en 3 phases (BioTechLogic, 2010) :

- phase 1 : c'est la phase de **pré-qualification** qui couvre toutes les activités relatives à la recherche et au développement du produit, les études de formulation des lots pilote, les études de changement d'échelle, le transfert des technologies à l'échelle commerciale, l'établissement des conditions de stabilité et de stockage, qualification d'équipement, et documents maîtres de production. Elle représente l'établissement de l'espace de conception du procédé, pour tous les paramètres, en déterminant les paramètres critiques.

- phase 2 : c'est la phase à proprement parler de **validation de procédé**. Elle est conçue pour vérifier que toutes les limites établies des paramètres critiques du procédé sont validées et que des produits de qualité satisfaisante peuvent être fabriqués même sous des conditions non favorables.

- phase 3 : connue comme étant la phase de **maintenance de la validation**, elle exige la revue fréquente de tous les documents relatifs au procédé, afin d'assurer qu'il n'y a pas eu de changements, déviations, échecs et modifications au procédé de fabrication et que toutes les procédures opératoires (incluant les procédures de maîtrise des changements) ont été respectées. Une conception minutieuse et une validation de contrôle des systèmes et des procédés peuvent établir un haut degré de confiance que tous les lots produits respecteront leurs spécifications. Au cours de la fabrication et du contrôle, les opérations se déroulent conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

Développement du produit/procédé

Développement de la formulation :
- préformulation,
- conceptions de la formulation,
- optimisation de la formulation.



Développement du procédé :
- conception
- évaluation des paramètres
- caractérisation
- vérification



Production du procédé :
- études de changement d'échelle
- validation

Dossiers maîtres de documentation

Caractéristiques du principe actif
Caractéristiques des excipients
Évaluation de la sécurité
Composition du produit
Spécifications des matières
Développement des méthodes analytiques
Rapports de stabilité



Organigramme du procédé
Spécifications du matériel
Spécifications des équipements et facilités
Rapport de développement
Spécifications du produit fini
Rapport de caractérisation du procédé
Rapports de stabilité
Validation des méthodes



Organigramme du procédé
Protocoles de qualification
Rapports de qualification des équipements
Rapports de validation des méthodes
Données du procédé
Données des essais sur le produit fini
Rapports de stabilité
Rapport de validation de procédé



Documents maîtres du produit

Développement des installations

Évaluation initiale des besoins de fabrication



Développement de la capacité de fabrication



Équipements installés, installations complètes

Production à grande échelle et contrôle de routine

Figure 11 Programme de développement d'une validation prospective de procédé de fabrication (Chao A.Y., 2003)

1.2 Développement du produit

Les activités de développement du médicament, pour le principe actif, la formule et le procédé constituent la base sur laquelle les données de validation ultérieures sont construites. En général, les activités de développement d'un produit peuvent être subdivisées en 3 parties majeures : le développement de la formule, le développement du procédé de fabrication et enfin les activités de changement d'échelle.

1.2.1 Développement de la formule

Le développement de formule fournit les informations de base sur le principe actif, les excipients et l'impact des matières premières sur le produit. Généralement, ce développement de formule doit fournir les informations suivantes :

- caractéristiques des composants de la formule, incluant toutes les informations physiques ou chimiques de base des principes actifs et des excipients ;
- caractéristiques physico-chimiques exigées pour le produit, études de compatibilité principe actif-excipients, effet de la formule sur la dissolution in vitro ;
- effet des variables de la formule sur la biodisponibilité du produit ;
- spécificité des méthodes analytiques ;
- attributs clés du produit et/ou spécifications ;
- formule optimale ;
- développement de procédures de nettoyage et des méthodes analytiques.

Le développement de la formule ne devrait pas être considéré complet jusqu'à ce que tous ces facteurs qui peuvent significativement influencer la formule aient été étudiés. Cependant des changements mineurs ultérieurs peuvent être acceptables, à condition qu'ils soient évalués et qu'ils montrent n'avoir aucun effet sur le produit.

1.2.2 Développement du procédé

Bien que les activités de développement de procédé commencent typiquement après le développement de la formule, ils peuvent aussi être développés simultanément. La majorité des activités de développement de procédé se produisent au laboratoire pilote ou industriel. Le programme de développement de procédé devrait réunir les objectifs suivants :

- développer un procédé approprié pour produire un médicament selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et qui respecte ses spécifications et les contraintes industrielles ;
- identifier les paramètres clés du procédé qui affectent les attributs du produit ;
- identifier les spécifications en cours de fabrication et les méthodes d'analyse ;
- identifier l'équipement qui peut être exigé ;
- utiliser des méthodes de vérification de nettoyages complètes.

Le développement de procédé peut être divisé dans plusieurs étapes : conception, mise en jeu des paramètres critiques du procédé, caractérisation et vérification du procédé développé, avec des points clés pour chaque étape, comme décrit dans le Tableau XII :

1. Conception	Préparation des organigrammes Mise en place des procédures d'expériences Mise en place des critères Préparation des plans d'étude et du protocole
2. Mise en jeu des paramètres critiques	Identification des variables critiques Définition des tolérances maximales des variables du procédé
3. Caractérisation	Modification du plan d'étude et du protocole Définition des valeurs nominales pour les variables critiques Définition des tolérances des variables critiques
4. Vérification	Modification du plan d'étude et du protocole Détermination des variables du produit sous des conditions constantes du procédé Préparation des documents de transfert du procédé Finalisation des spécifications du produit

Tableau XII Enchaînement des étapes clé du développement d'un procédé de fabrication
(Chao A.Y., 2003)

1.2.2.1 La conception

C'est l'étape de planification initiale du développement de procédé. La conception du procédé devrait commencer pendant ou à la fin du développement de la formulation pour définir en grande partie le procédé. Un aspect de ce développement à prendre en considération est la capacité du site industriel final. Autrement dit, l'aspect pratique et la réalité de l'opération de fabrication devraient être gardés en perspective. Le procédé doit être développé de telle sorte qu'il puisse facilement être transféré au site industriel.

Des documents clés pour la définition technique du procédé sont l'organigramme (Figure 12), le diagramme de cause-à-effet (Figure 13) et la matrice d'influence (Tableau XIV).

Une identification détaillée des variables et réponses est nécessaire pour une planification précoce du programme. Par exemple, la corrélation entre variables de contrôle et attributs qualité pour un comprimé fabriqué par granulation humide figure dans le Tableau XIII.

1.2.2.1.1 L'organigramme de fabrication

Un organigramme de fabrication peut souvent produire une vue globale de la programmation des activités. Ce diagramme résume les séquences des étapes du procédé, les équipements spécifiques à utiliser et les contrôles en cours de fabrication à effectuer. La complexité d'un organigramme sera dépendante de la particularité du produit et du procédé. L'organigramme fournit une base objective sur laquelle il est possible de développer une liste détaillée de variables et réponses.

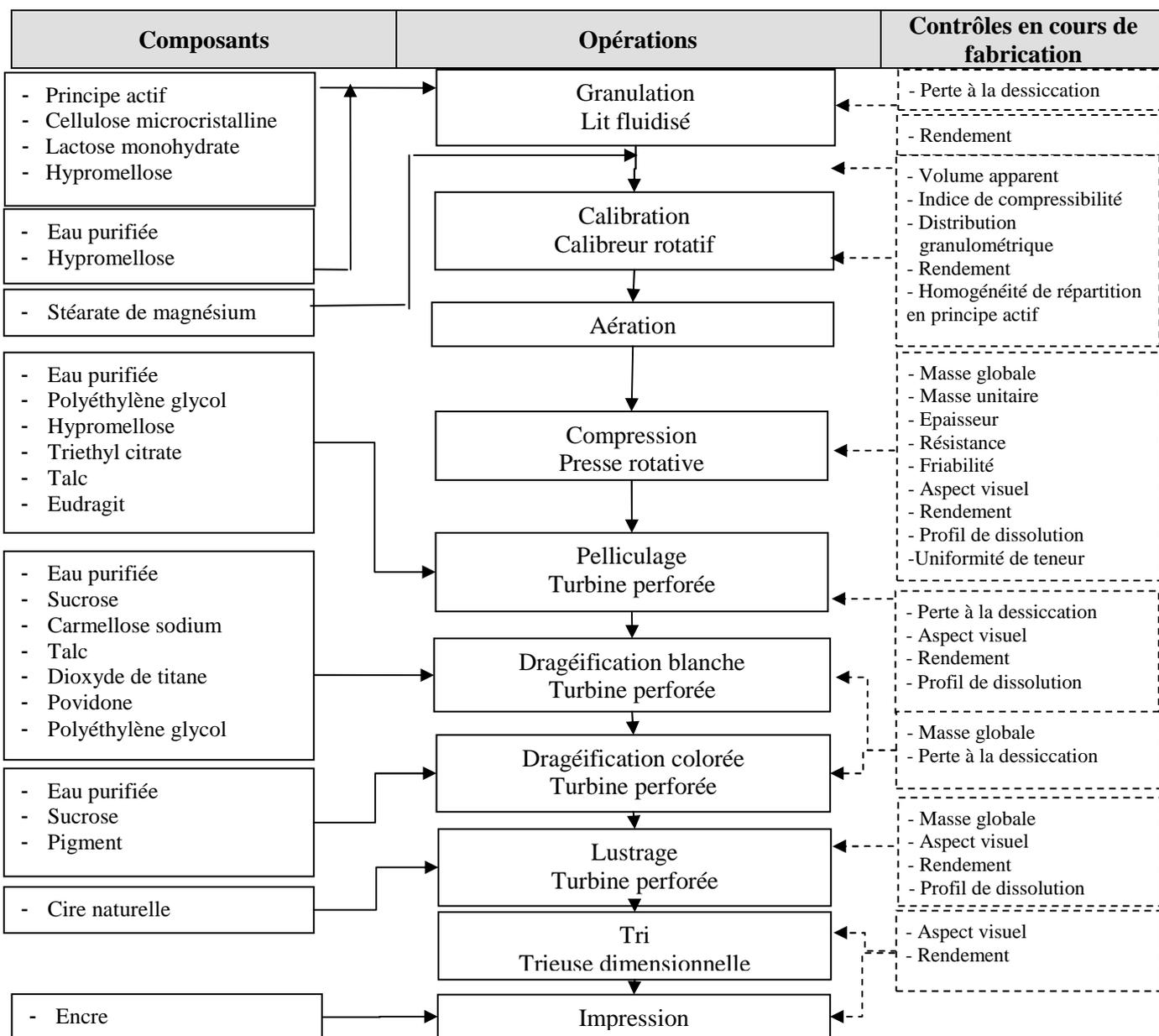


Figure 12 Organigramme de fabrication d'un comprimé pelliculé (Laboratoires Delpharm, 2010)

1.2.2.1.2 Le diagramme de cause à effet

Une représentation efficace des relations complexes entre divers procédés et formules (causes), et une réponse unique (effet) peut être faite par le diagramme de cause à effets (exemple simple, voir Figure 13).

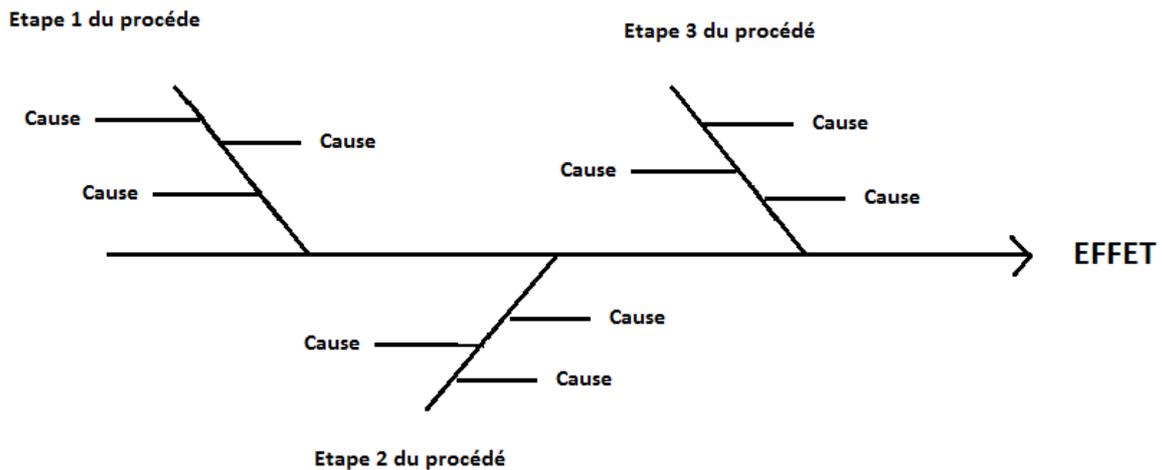


Figure 13 Diagramme simple de cause à effet (Chao A.Y., 2003)

Une flèche centrale pointe vers un effet unique particulier. Les branches de la flèche centrale mènent à des cases représentant les étapes spécifiques du procédé. Ensuite, les principaux facteurs de chaque étape qui peuvent avoir une influence sur l'effet sont dessinés comme des sous-branches de chaque branche, jusqu'à compléter le diagramme de cause à effet. Un exemple d'un diagramme de cause à effet plus complexe est montré en Figure 14.

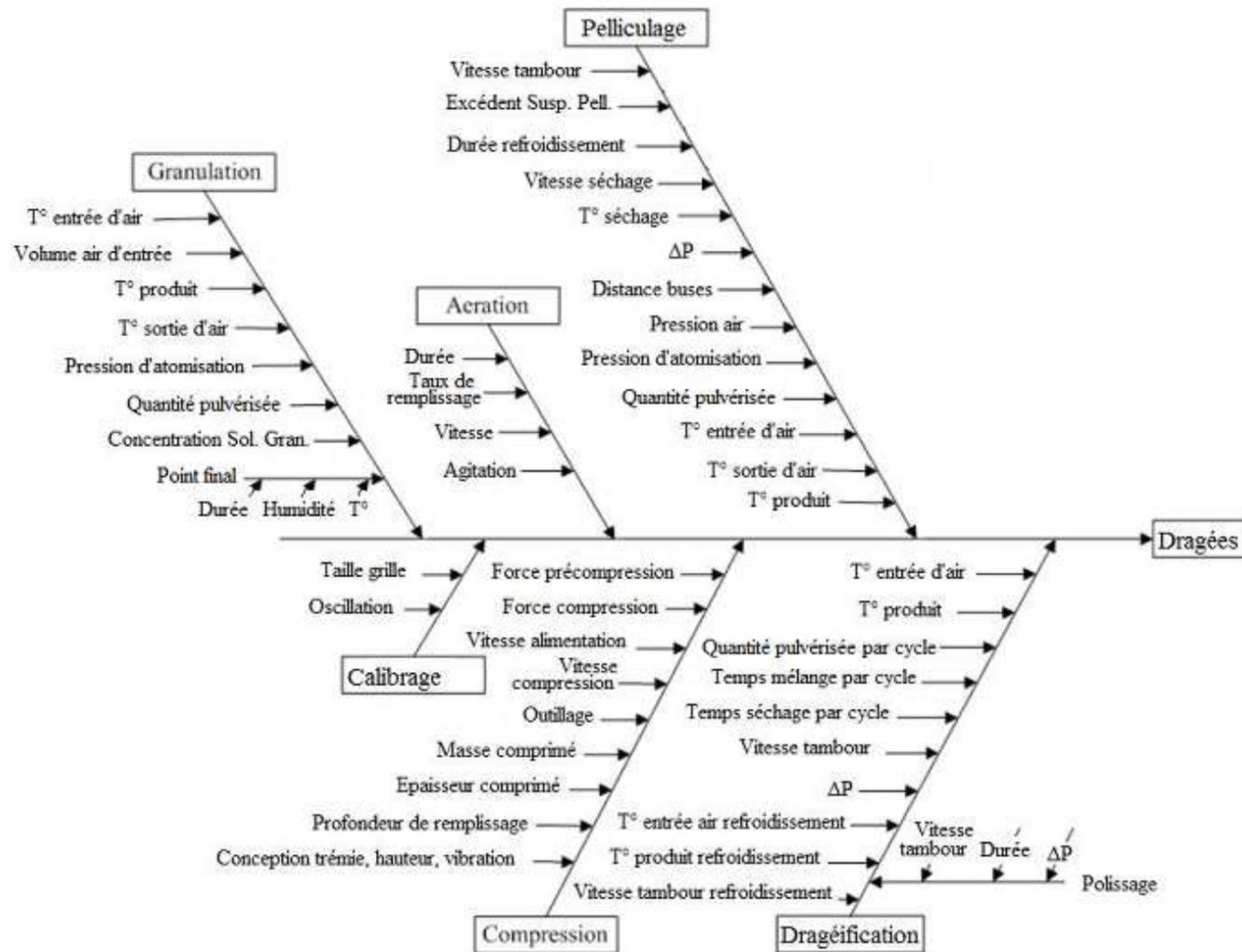


Figure 14 Diagramme schématique des étapes d'un procédé et variables respectives pour la fabrication de comprimés pelliculés puis dragéifiés (Laboratoires Delpharm, 2010)

Tableau XIII Variables de contrôle et attributs qualité : exemple appliqué à la fabrication d'un comprimé pelliculé puis dragéifié (Laboratoires Delpharm, 2010)

Étape du procédé	Variable de contrôle	Attribut qualité
Granulation Séchage Lubrification	Température entrée d'air Volume entrée d'air Température du produit Quantité pulvérisée par phase Débit de pulvérisation Pression de pulvérisation Détermination du point final (teneur en humidité, température produit)	Teneur en humidité (voir après aération)
Calibration	Oscillation	(voir après aération)
Aération	Durée Vitesse de rotation	Homogénéité de répartition du principe actif Distribution granulométrique Masse volumique Indice de compressibilité
Compression	Force de précompression Force de compression Cadence de compression Déviation standard relative de la force résultante	Masse des comprimés Épaisseur Résistance diamétrale Friabilité Uniformité de teneur Dissolution
Pelliculage	Température entrée d'air Température sortie d'air Pression de pulvérisation Quantité de suspension pulvérisée Débit de pulvérisation Vitesse rotation tambour Position des buses	Homogénéité visuelle du film Teneur en humidité Dissolution
Dragéification	Température entrée d'air Température sortie d'air Volume sortie d'air Configuration des cycles de dragéification (quantité pulvérisée, durée de pulvérisation, durée de mélange, durée de séchage) Vitesse rotation tambour	Gain de masse Apparence Teneur en humidité Dissolution

1.2.2.1.3 La matrice d'influence

Une fois les variables et réponses identifiées, il est utile de résumer leurs relations dans un format d'influence matricielle, comme montré en Tableau XIV. Sur la base de la connaissance disponible, chaque variable du procédé est évalué pour son effet potentiel sur chaque réponse du procédé ou caractéristique du produit. La force de la relation entre les variables et les réponses peut être indiquée par des notations appropriées, telles que fort (+++), modéré (++) , faible (+) et nul (0) (N/A : Non Applicable). La construction de la matrice d'influence facilite l'identification de ces variables avec l'influence la plus grande sur les caractéristiques clés du procédé ou du produit. Ces variables sont potentiellement les plus critiques pour maintenir le contrôle du procédé et devraient être incluses dans les essais les plus précoces. Certaines d'entre elles devraient continuer à être investiguées pendant le développement et le changement d'échelle.

Tableau XIV Matrice d'influence des variables et réponses (simplifiée) (Chao A.Y., 2003)

		Caractéristiques en cours de procédé / du produit fini							
		Réponses	Homogénéité du prémélange	Chargement	Teneur en eau	Distribution granulométrique	Homogénéité du mélange	Résistance diamétrale	Friabilité
Variables									
Prémélange	Vitesse	+++	N/A	N/A	0	+	0	0	+
	Temps	+++	N/A	N/A	0	+	0	0	+
Granulation par cisaillement	Vitesse du cisaillement	N/A	+++	0	+	+	+	0	+
	Quantité de solvant	N/A	++	+	++	+	+	+	+
	Durée	N/A	++	0	++	+	+	+	+
Séchage	Température	N/A	N/A	+++	N/A	0	0	0	0
	Durée	N/A	N/A	+++	++	0	0	0	0
Calibrage	Ouverture de maille	N/A	N/A	N/A	+++	+	0	++	+
Compression	Cadence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	++	0	+++
	Force de compression	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	+++	+++	+

1.2.2.2 Mise à l'épreuve des paramètres du procédé

La mise à l'épreuve des paramètres du procédé testera si réellement tous les paramètres identifiés sont critiques pour le produit et pour le procédé développé. Ces études déterminent la faisabilité du procédé conçu et la criticité des paramètres. C'est généralement une étape de transition entre le laboratoire et le procédé final prévu.

1.2.2.2.1 Application d'une analyse de risque sur un produit hormonal microdosé en cours de validation du procédé de fabrication

Le but du développement du produit était de fabriquer un comprimé générique pelliculé à libération immédiate, contenant une quantité microdosée de principe actif par comprimé, similaire au princeps en termes de profil de dissolution.

Pour atteindre le profil de dissolution souhaité, le travail de développement s'est concentré sur les attributs qualité suivants du produit :

- profil de dissolution ralenti pendant les premières minutes pour simuler le comportement de l'enrobage dragéifié du princeps ;
- dosage et uniformité de teneur du principe actif dans le produit ;
- humidité résiduelle des grains pour éviter l'instabilité du produit fini ;
- niveau d'impureté en conformité avec l'ICH Q3B (R2) (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2006) ;
- résistance des comprimés pour la manutention et le conditionnement.

Les composants, le procédé de fabrication et les contrôles en cours de fabrication sont décrits dans la Figure 15 :

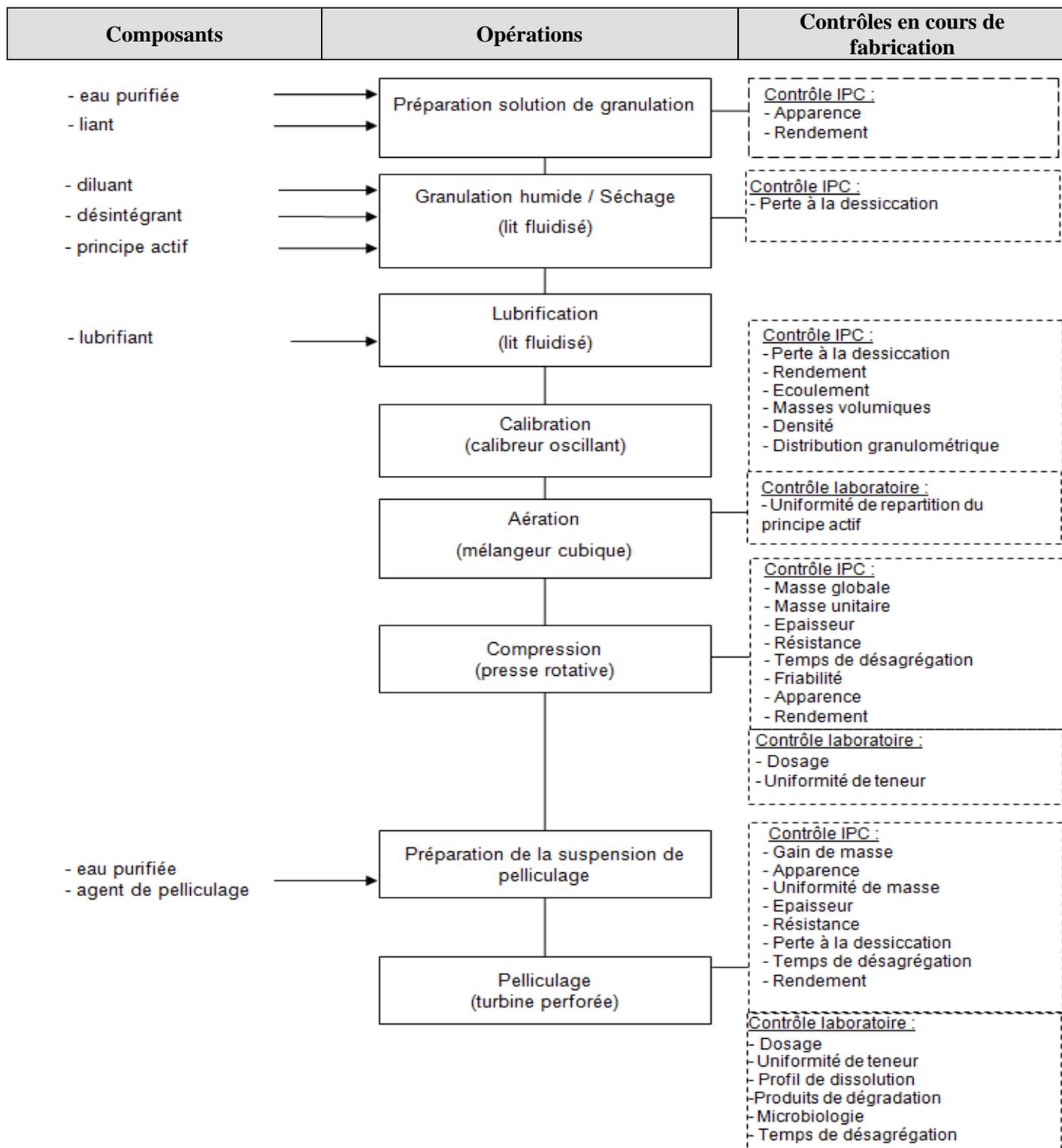


Figure 15 Organigramme de fabrication d'un comprimé pelliculé sous analyse de risque du procédé de fabrication (Laboratoires Delpharm, 2010)

Une analyse de risque utilisant la méthode d'analyse d'effet du mode de défaillance (FMEA : *failure mode effect analysis method*) a été réalisée et révèle les attributs critiques du produit (grain, noyau et comprimé pelliculé) et les paramètres critiques du procédé à contrôler pour respecter les attributs critiques du produit. Selon cette méthode, le risque d'un attribut ou d'un paramètre pour le procédé est défini comme la combinaison de :

- la **sévérité** de l'impact négatif sur la qualité du produit (S),
- la probabilité de l'**occurrence** (O), et
- la probabilité de la **détection** (D) lorsqu'il n'est pas contrôlé pendant le procédé.

Trois niveaux de risque sont définis, tels que :

- niveau 1 (niveau bas de sévérité, niveau bas d'occurrence, niveau élevé de détection) ;
- niveau 2 (niveau moyen) ;
- niveau 3 (niveau élevé de sévérité, niveau élevé d'occurrence, niveau bas de détection).

A partir de ces trois facteurs, le nombre prioritaire du risque (RPN : *risk priority number*) est calculé par multiplication. Le RPN qualifie le risque global de ce paramètre ou caractéristique sur la qualité attendue du produit et peut s'étendre de 1 à 27 :

- $RPN \geq 7$: paramètres du procédé / attributs du produit critiques ;
- $RPN < 7$: paramètres du procédé / attributs du produit non critiques.

Dans les Tableau XV à Tableau XX, tous les paramètres du procédé et les attributs du produit sont groupés par étape de fabrication et sont listés par ordre d'apparition dans le dossier de lot.

Tableau XV Analyse de risque : évaluation des paramètres du procédé de granulation (Laboratoires Delpharm, 2010)

Paramètres procédé		Importance / influence possible	S	O	D	RPN	Evaluation	Stratégie de contrôle
1	Distribution granulométrique PA	- assure uniformité mélange / profil de dissolution	3	2	3	18	Critique	- limites dans les specifications du PA, micronisation du PA pour une distribution homogène / augmentation vitesse de dissolution
2	Agitation solution granulation	- dissolution du liant évite prise en masse (sinon, possible blocage du système de pulvérisation / procédé), liant facilement soluble dans l'eau	2	2	1	4	Non-critique	- faible niveau d'énergie/temps nécessaire pour dissoudre liant - définie dans DDL
3	Configuration de pulvérisation	- 3 configurations différentes de pulvérisation - pistolet trop haut par rapport au lit fluidisé : solution liante séchée avant d'atteindre les grains - pistolet trop bas : impossibilité de formation d'un spray de solution liante, provoque agglomérats de grains	2	1	2	4	Non-critique	- position correcte déterminée - définie dans DDL
4	Débit d'air	- défini maintien des grains dans le lit fluidisé - si trop faible : fluidisation non maintenue - si trop important : fines particules dans les filtres - impact sur humidité / structure des grains - influence faible sur masse volumique des grains	2	2	2	8	Critique	- intervalle de valeur testé pendant le développement : impact faible - défini dans recette
5	Débit de pulvérisation	- impact sur structure / masse volumique des grains	2	2	2	8	Critique	- intervalle de valeur testé pendant le développement : impact faible - défini dans recette
6	Temperature entrée air	- impact sur humidité des grains	2	2	2	8	Critique	- intervalle de valeur testé pendant le développement : pas d'impact - définie dans recette
7	Pression atomisation	- influence taille des gouttellettes de solution - impact sur structure des grains - réduction de la performance à la compression	1	2	2	4	Non-critique	- définie dans recette
8	Quantité pulvérisée	- quantité totale de solution à pulvériser pour assurer la présence de la quantité totale de liant dans les grains	3	1	2	6	Non-critique	- contrôlée par balance - probabilité de pulvérisation incomplète faible / facilement détectable - définie dans recette
9	Temps de mélange avec lubrifiant	- temps minimal nécessaire pour obtenir distribution homogène du lubrifiant - risque de sur-lubrification si temps trop long : diminution de résistance pendant la compression	3	1	3	9	Critique	- temps de lubrification fixé à l'échelle de développement et confirmé à l'échelle industrielle - défini dans recette
10	Configuration grille calibration	- exclusion des agglomérats de grains pour les étapes suivantes	2	1	2	4	Non-critique	- ouverture des mailles définie dans DDL - vitesse d'oscillation déterminée dans la recette

Tableau XVI Analyse de risque : évaluation des attributs produit lors de l'étape de granulation (Laboratoires Delpharm, 2010)

Attributs produit		Importance / influence possible	S	O	D	RPN	Evaluation	Stratégie de contrôle
11	Dissolution du liant	- dissolution complète du liant importante pour assurer pulvérisation optimale - influence débit de pulvérisation et structure des grains	3	2	2	12	Critique	- absence d'agglomérats contrôlée par IPC
12	Rendement solution granulation	- rendement insuffisant = perte significative de produit	3	2	2	12	Critique	- normes de résultats déterminées dans DDL (97,5 – 102,5 %)
13	Teneur en eau des grains après séchage	- assure niveau approprié d'humidité dans le grain - niveau élevé impacte stabilité - niveau faible impacte propriétés de compression	2	2	3	12	Critique	- intervalle de perte à la dessiccation défini dans le DDL, contrôle par IPC
14	Distribution granulométrique	- impact réduit par l'utilisation du distributeur automatique de la presse	1	1	3	3	Non-critique	- contrôlée pendant changement d'échelle et validation
15	Écoulement		2	1	3	6	Non-critique	
16	Masse volumique vrac		2	1	3	6	Non-critique	
17	Indice de compressibilité		2	1	3	6	Non-critique	
18	Rendement granulation	- rendement insuffisant = perte de produit pendant la granulation ou la calibration (défaillance du procédé / déchargement incomplet)	3	2	3	18	Critique	- IPC (97,5 - 102,5%)
19	Uniformité mélange	- supporte uniformité de teneur du produit fini - démontrée aux échelles de développement et industrielle	3	2	3	18	Critique	- Contrôlé pendant validation (valeurs individuelles $\pm 10\%$ de la cible, $CV \leq 5,0\%$)

Tableau XVII Analyse de risque : évaluation des paramètres du procédé de compression (Laboratoires Delpharm, 2010)

Paramètres procédé		Importance / influence possible	S	O	D	RPN	Evaluation	Stratégie de contrôle
20	Force pré-compression	- aide à la désaération du mélange / préformation des comprimés	1	2	2	4	Non critique	- lots de développement et de changement d'échelle fabriqués sans pré-compression - pas de stratégie de contrôle
21	Force compression	- résultante directe des attributs des comprimés - si trop faible, résistance trop faible à masse et épaisseur données - si trop forte, résistance trop forte à masse et épaisseur données - si changements mineurs des propriétés des grains, volume de remplissage des matrices ne peut être fixe tout au long du procédé pour conservée une masse constante	3	2	2	12	Critique	- presse augmente le remplissage des matrices si la masse volumique diminue et inversement, dans le but de maintenir une masse des comprimés constante - limite arrêt Srel régulièrement vérifié (Srel≤15%) - contrôle des attributs des comprimés par IPC
22	Force maximale compression	- mesure de protection de l'outillage de compression - valeur fournie par fournisseur de poinçons - dépassements des forces individuelles de compression entraineront l'arrêt de la presse	1	2	1	2	Non critique	- valeur limite définie dans DDL (≤11kN)
23	Vitesse compression	- influence le temps de maintien de la force sur les comprimés - augmentation de la vitesse réduit ce temps et peut réduire la formation de liaisons dans les comprimés - augmentation de la vitesse peut être limitée par les propriétés d'écoulement du mélange	3	2	2	12	Critique	- intervalle de vitesse testé pendant le développement du procédé : pas d'impact sur les attributs du produit dans cet intervalle - définie dans DDL (130 000 – 210 000 unités/heure)

Tableau XVIII Analyse de risque : évaluation des attributs produit lors de l'étape de compression (Laboratoires Delpharm, 2010)

Attributs produit		Importance / influence possible	S	O	D	RPN	Evaluation	Stratégie de contrôle
24	Masse unitaire	- liée à concentration PA - presse régule la quantité de mélange remplissant les matrices (basé sur forces de compression enregistrées) - si force de compression trop importante, éjection automatique du comprimé	3	2	3	18	Critique	- contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC
25	Masse globale	- vérification rapide que la force de compression cible est toujours appropriée pour obtenir des comprimés de masse appropriée	3	2	3	18	Critique	- limites définies dans DDL - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC
26	Épaisseur	- quantité de mélange remplissant les matrices et épaisseur appliquée déterminent la force enregistrée par la machine et impacte la résistance des comprimés	3	1	3	9	Critique	- limites définies dans DDL (2,70 – 3,00 mm) - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC
27	Résistance	- influencée par la force de compression	3	2	3	18	Critique	- limites définies dans DDL (40 – 80 N) - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC
28	Friabilité	- comprimés capables de supporter la suite du procédé, la manutention (pelliculage et conditionnement) et la prise par voie orale	3	1	3	9	Critique	- limites définies dans DDL ($\leq 1,0\%$) - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC
29	Désagregation	- formule à libération immédiate, temps de déségrégation court (<10 minutes)	3	1	3	9	Critique	- limites définies dans DDL ($\leq 10\text{min}$) - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC
30	Apparence	- détecter les défauts (comprimés cassés, clivage, collage)	3	1	3	9	Critique	- ajustement des réglages de la presse limites définies dans DDL - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC (rond, blanc, biconvexe, gravé sur les deux faces)
31	Uniformité teneur	- dosage du produit fini	3	1	3	9	Critique	- contrôlée pendant validation (95,0 – 105,0 %)
32	Rendement	- détecte tout réglage inapproprié de la presse ou toute aptitude inhabituelle des grains	3	2	3	18	Critique	- limites définies dans DDL (95,0 – 100,0 %) - contrôlée pendant toute la durée de l'étape par IPC

Tableau XIX Analyse de risque : évaluation des paramètres du procédé de pelliculage (Laboratoires Delpharm, 2010)

Paramètres procédé		Importance / influence possible	S	O	D	RPN	Evalua-tion	Stratégie de contrôle
33	Agitation suspension	- temps minimal nécessaire au polymère pour obtenir viscosité appropriée / propriétés adhérentes du film	3	2	2	12	Critique	- temps d'agitation minimal défini dans DDL (≥ 45 minutes)
34	Position buses de pulvérisation	- nombre, position buses/ bras de pelliculage définit zone de pulvérisation - si configuration inappropriée : suspension pulvérisée sur les cotés du tambour ou séchée avant d'atteindre les noyaux	2	1	2	4	Non-critique	- positions correctes déterminées, définies dans DDL
35	Position sabot extraction air	- pour forcer l'air à passer à travers le lit de noyaux - réglage inapproprié augmente phénomène d'atomisation ou modifie l'humidité du film, provoque défauts d'aspect mineurs	1	2	2	4	Non-critique	- positions définie dans DDL
36	Debit pulvérisation	- débit faible : séchage de la suspension de pelliculage avant d'atteindre les noyaux, quantité inadéquate pulvérisée sur les noyaux, risque de surface rugueuse - débit trop élevé : surface des noyaux trop humide, collage des noyaux et défauts de surface (partie de pelliculage manquante)	3	2	2	12	Critique	- cible définie dans recette
37	Pression atomisation	- définit la taille des gouttelettes - gouttelettes trop grosses : surface rugueuse / trop fines : séchage avant d'atteindre les comprimés - ces deux extrêmes peuvent seulement résulter en des défauts cosmétiques mineurs	1	2	2	4	Non-critique	- cible définie dans recette
38	Debit d'air	- réglage inapproprié : augmentation légère du phénomène d'atomisation / modification d'humidité du film, entraînant des défauts cosmétiques mineurs	1	2	2	4	Non-critique	- cible définie dans recette
39	Temperature air entrée	- réglage inapproprié : augmentation légère du phénomène d'atomisation / modification d'humidité du film, entraînant des défauts cosmétiques mineurs	2	2	2	8	Critique	- cible définie dans recette
40	Différentiel de pression	- différentiel de pression négatif dans le tambour par rapport à l'atelier pour la sécurité des opérateurs	1	2	2	4	Non-critique	- cible définie dans recette
41	Vitesse rotation tambour	- mouvement homogène des noyaux pour écoulement régulier sous le film pulvérisé - si vitesse trop lente, réduction écoulement des noyaux : surmouillage de la surface des noyaux - si vitesse trop élevée : érosion de la surface	3	2	2	12	Critique	- cible définie dans recette
42	Temperature sortie air	- liée à la température du produit, détermine la fin de l'étape de refroidissement avant déchargement - atteindre température appropriée avant démarrage pulvérisation, pour obtenir des propriétés correctes du film (adhésif, homogène et lisse) - conduit le procédé de pelliculage pendant la phase de pulvérisation / évite dégradation du produit due à une température trop importante	2	2	2	8	Critique	- cible ou valeur maximale pendant la pulvérisation définie dans recette
43	Quantité pulvérisée	- quantité de suspension à pulvériser calculée pour chaque lot en fonction du nombre de noyaux à pelliculer - quantité peut être augmentée en fonction de la configuration du tambour (compensation de toute perte de film par atomisation)	2	1	2	4	Non-critique	- point final de la phase de pulvérisation fonction du gain de masse cible, quantité théorique définie dans DDL et recette

Tableau XX Analyse de risque : évaluation des attributs produit lors de l'étape de pelliculage (Laboratoires Delpharm, 2010)

Attributs produit		Importance / influence possible	S	O	D	RPN	Evaluation	Stratégie de contrôle
44	Homogénéité suspension	- comporte matières solubles et insolubles dans l'eau - absence d'agglomérat / protection des buses de tout colmatage - temps minimal d'agitation de 45 minutes, pour atteindre viscosité appropriée et propriétés d'adhésion du film	3	2	2	12	Critique	- homogénéité de surface contrôlée par IPC
45	Rendement suspension	- rendement insuffisant = perte significative de produit - préparée avec excès : compensation de la quantité restante dans circuit de pulvérisation	2	2	2	8	Critique	- normes définies dans DDL (97,5 – 102,5 %)
46	Gain de masse des comprimés	- quantité minimale de film nécessaire pour couvrir complètement les noyaux pour éviter émission de poussières - ne pas excéder un maximum pour préserver lisibilité de la gravure - assurer reproductibilité du profil de dissolution	2	2	2	8	Critique	- plusieurs cibles testées pendant le développement / changement d'échelle - cible et intervalles définis dans DDL, vérifiés pendant la validation de procédé - contrôle par IPC
47	Apparence	- cosmétique - identification	3	2	2	12	Critique	- contrôle visuel après pelliculage sur échantillon représentatif (test IPC), requis par le DDL (rond, jaune, biconvexe, gravé sur les deux faces) - gravure / couleur vérifiées à libération du produit fini (spécifications identiques)
48	Rendement pelliculage	- vérification du déchargement complet des noyaux après pelliculage	3	2	3	18	Critique	- normes de rendement définies dans DDL (97,5 – 100,5 %)
49	Dosage	- efficacité - sécurité du patient	3	2	3	18	Critique	- spécifications à libération (95,0 – 105,0 %)
50	Uniformité teneur	- efficacité - sécurité du patient	3	2	3	18	Critique	- spécifications à libération (valeur d'acceptation $\leq 15,0$)
51	Dissolution	-profil similaire à celui du produit de référence - taux de dissolution $\geq 80\%$ après 20 minutes	3	2	3	18	Critique	- spécifications à libération ($\geq 80\%$ à 20 minutes)
52	Produits dégradation	- sécurité du patient	3	2	3	18	Critique	- spécifications à libération (total $\leq 2\%$)
53	Microbiologie	- sécurité du patient	3	1	3	9	Critique	- spécifications à libération (total aérobie $\leq 10^3$ UFC/g, total moisissures $\leq 10^2$ UFC/g)

Le Tableau XXI résume les attributs du produit et les paramètres du procédé évalués critiques. Les paramètres critiques du procédé sont reliés aux attributs critiques du produit pour lesquels une interaction directe existe. Les rendements ne sont pas repris avec les attributs du produit car ils sont liés à la performance du procédé de fabrication, mais pas directement à un des paramètres critiques du procédé.

Tableau XXI Matrice d'influence des attributs qualité critiques du produit (CQAs) en fonction des attributs matières et du procédé de fabrication (Laboratoires Delpharm, 2010)

Paramètres critiques du procédé		Lien entre attributs critiques produit	Matière	Granulation				Compression		Pelliculage					
			Distribution granulométrique PA	Debit d'air	Debit de pulv.	T° entrée air	Temps mélange avec lubrif.	Force compression principale	Vitesse compression	Agitation suspension pelliculage	Debit de pulv.	T° entrée air	Vitesse rotation tambour	T° sortie air	Quantité pulvérisée
Grains	1	Humidité résiduelle des grains après séchage		x		x									
	2	Uniformité mélange	x	x	x										
Comprimés	3	Masse unitaire						x	x						
	4	Masse globale						x	x						
	5	Épaisseur						x							
	6	Résistance	4, 5				x	x	x						
	7	Friabilité	6					x	x						
	8	Desegregation	6					x	x						
	9	Apparence						x	x						
	10	Uniformité teneur	2, 3, 4												
Comprimés pelliculés	11	Homogénéité suspension								x					
	12	Gain de masse									x	x	x		x
	13	Apparence	9								x	x	x	x	
	14	Dosage	4												
	15	Uniformité teneur	10												
	16	Dissolution	6, 12	x											
	17	Produits dégradation	1												x
	18	Microbiologie	1												

Le Tableau XXII fournit une vue générale du profil cible du produit. Le lien est établi entre le profil cible du produit, les opérations unitaires et les attributs qualité critique.

Tableau XXII Profil cible du produit

Operations unitaires Profil cible du produit	Matières	Granulation	Compression	Pelliculage
Teneur (dosage, uniformité)	Distribution granulométrique PA	Uniformité mélange	Masse comprimés	-
Dissolution	Distribution granulométrique PA	-	Résistance comprimés	Gain de masse comprimés
Pureté	Pureté PA	-	-	Produits de dégradation
Stabilité	-	Humidité résiduelle des grains après séchage	-	-
Caracteristiques (apparence, manutention, prise orale)	-	-	Apparence Dimensions Résistance Friabilité	Apparence

1.2.2.3 Caractérisation du procédé

La caractérisation de procédé fournit un examen systématique des variables critiques trouvées pendant l'étude du procédé. Les objectifs de cette mise à l'épreuve sont :

- la confirmation des paramètres critiques du procédé et la détermination de leurs effets sur les attributs qualité du produit ;
- l'établissement des conditions du procédé pour chaque opération ;
- la détermination des limites en cours de procédé pour garantir le produit fini et un rendement acceptable ;
- la confirmation de la validité des méthodes analytiques.

Un programme expérimental soigneusement planifié et coordonné est essentiel pour réaliser chacun de ces objectifs. Les informations récapitulées dans le rapport de caractérisation du procédé fournissent une base pour définir le procédé à grande échelle.

1.2.2.4 Vérification

La vérification est exigée avant le changement d'échelle d'un procédé et le transfert en production. Elle assure que le procédé se comporte comme il a été conçu et elle détermine sa reproductibilité. Les éléments clés de la vérification du procédé devraient être évalués en utilisant une procédure d'échantillonnage en cours de procédé bien conçue. Ceux-ci devraient se concentrer sur les opérations potentiellement critiques. Des procédures analytiques en cours de procédé et du produit fini validées devraient toujours être utilisées. Un nombre de lots fabriqués suffisant devrait être produit pour déterminer les variations inter et intra lots.

Les tests pendant cette étape de vérification seront plus fréquents et couvriront plus de variables qu'en production de routine.

Pour obtenir un maximum d'informations, le procédé ne devrait pas être modifié pendant les essais de vérification.

1.2.2.5 Documentation du développement

La documentation de développement à générer pour appuyer la validation de procédé devrait contenir les points suivants (Chao A.Y., 2003) :

- les rapports de mise à l'épreuve et de caractérisation du procédé, contenant une description complète des études menées ;
- les dossiers de lot de développement ;
- les méthodes d'analyse des matières premières et des spécifications ;
- la liste des équipements et l'état de qualification et de calibration ;
- l'organigramme de fabrication ;
- les tolérances des variables du procédé ;
- les instructions de travail des équipements ;
- les contrôles en cours de production incluant les intervalles d'échantillonnage, les méthodes d'analyse, le produit fini, la stabilité ;
- les opérations critiques ;
- les spécifications du produit fini ;
- les exigences spéciales des locaux de fabrication ;
- les procédures de nettoyage des équipements et des locaux, les méthodes d'analyse ;
- le profil de stabilité du produit en développement ;
- les spécifications du conditionnement primaire.

1.3 Développement de la capacité du procédé de fabrication

Les installations de production doivent être convenables pour chaque procédé de fabrication développé. Les installations incluent les bâtiments, les équipements et les fonctions support. Avec la progression des activités de développement et la définition plus précise du procédé de fabrication, il doit y avoir une évaluation parallèle de la capacité de production du produit. L'évaluation de la capacité du procédé en développement sera dépendante du procédé et du besoin d'utiliser ou de modifier les installations existantes ou d'en établir de nouvelles.

La capacité du procédé compare la résultante des contrôles en cours de procédé aux limites de spécification en utilisant des indices de capacité (C_p et C_{pk}). La mesure de capacité est utile pour estimer la performance du procédé à fabriquer un produit respectant les spécifications déterminées.

Le facteur de capacité C_p est l'indicateur le plus simple, défini comme le ratio de l'étendue des spécifications par rapport à l'étendue du procédé, en utilisant les limites à 3 écarts-type σ .

$$C_p = (\text{Spécification supérieure} - \text{Spécification inférieure}) / 6 \sigma$$

Le facteur de capacité C_{pk} est un indice toujours utilisé en conjonction avec le C_p , il donne une indication du centrage de la distribution. Deux facteurs de C_{pk} sont calculés, en fonction des limites supérieures et inférieures des spécifications.

$$C_{pk} = (\text{Spécification supérieure} - \text{Moyenne}) / 3 \sigma$$

$$C_{pk} = (\text{Moyenne} - \text{Spécification inférieure}) / 3 \sigma$$

Les deux facteurs étudiés conjointement permettent de définir la capacité du procédé de fabrication, comme le montre le Tableau XXIII.

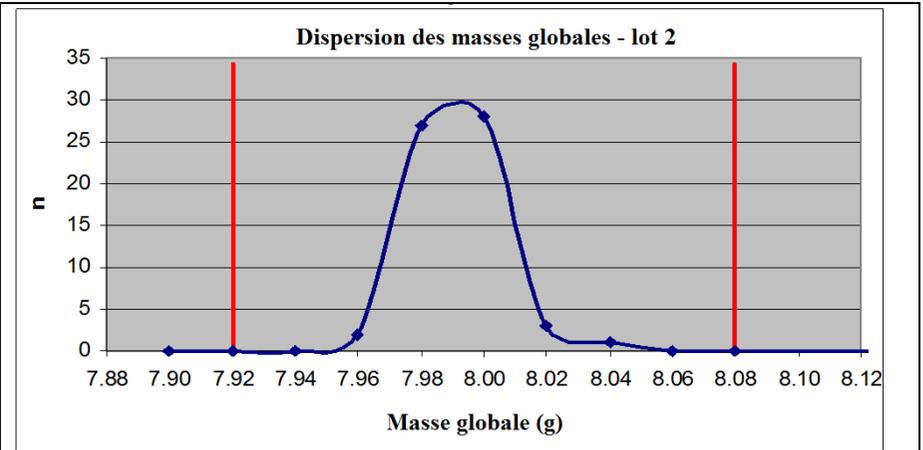
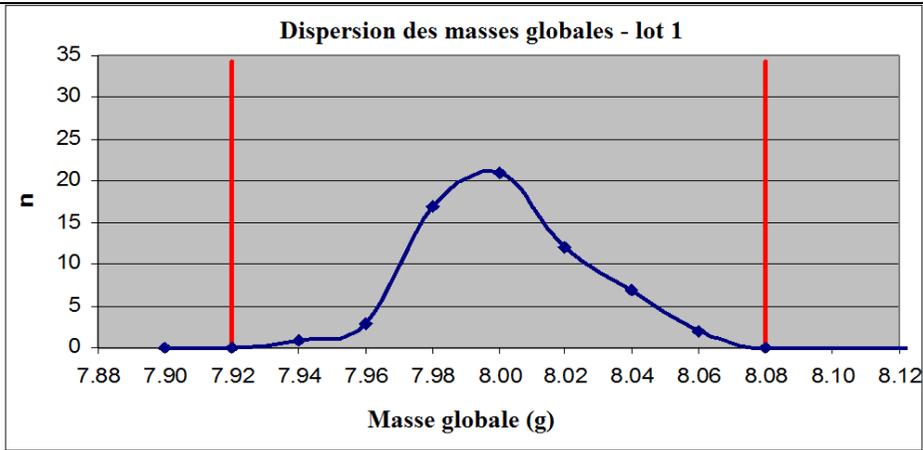
Tableau XXIII Critères de capacité d'un procédé de fabrication (Laboratoires Delpharm, 2011)

		Cp					
		0	<0.67	>0.67	>1.00	>1.33	>1.67
Cpk	<0.67		Procédé à revoir	Procédé à améliorer	Procédé capable (juste assez) mais non centré : à contrôler pour éviter les déviations		
	>0.67						
	>1.00			Capabilité acceptable mais procédé à contrôler pour éviter les déviations	Bonne capabilité		
	>1.33				Bonne capabilité	Excellente capabilité	
	>1.67						

1.3.1 Cas pratique d'étude de capacité (Laboratoires Delpharm, 2011)

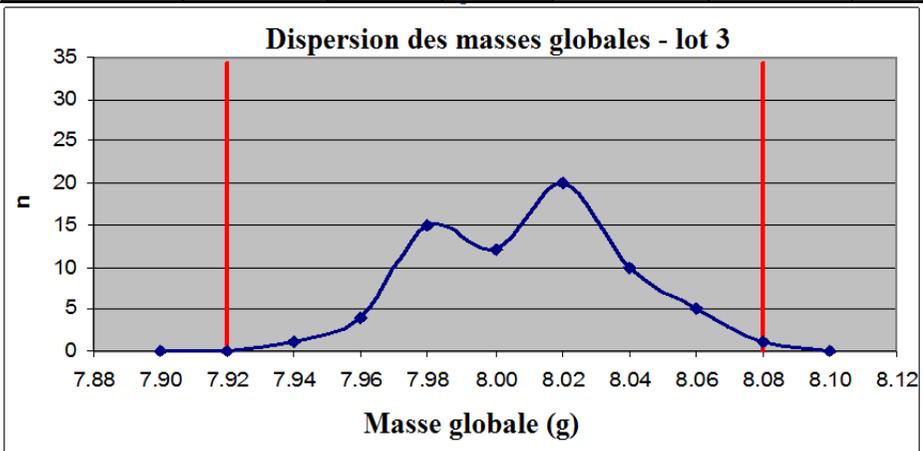
Un procédé de compression capable fournit toujours des comprimés dans les limites de spécifications. Une capacité de procédé est mesurée sur quatre tests en cours de procédé (masse unitaire, masse globale, épaisseur et résistance) et sur chaque lot de validation. La Figure 16 montre les résultats obtenus sur trois lots de validation, concernant la mesure de masse globale. Ces résultats sont le reflet de la « pire éventualité » puisqu'ils ont été obtenus avec le minimum de réglages de la presse, afin de la laisser dériver naturellement.

L'analyse réalisée sur ce test permettra de conclure sur la capacité du procédé de compression à fournir des comprimés conformes en masse globale, mais également d'ajuster la fréquence de contrôle.



Moyenne (N)	CV (%)	LIS	LSS	Cpk (LIL)	Cpk (LSS)	Cp
7.99	0.3	7.92	8.08	0.99	1.21	1.10

Moyenne (N)	CV (%)	LIS	LSS	Cpk (LIL)	Cpk (LSS)	Cp
7.98	0.2	7.92	8.08	1.50	2.35	1.93



Moyenne (N)	CV (%)	LIS	LSS	Cpk (LIL)	Cpk (LSS)	Cp
8.00	0.4	7.92	8.08	0.91	0.91	0.91

Fréquence IPC actuelle : 100 unités toutes les 15 minutes
 Lot 04006 : l'étape de compression a été stoppée en milieu de lot. La première partie du lot a été comprimée avec une masse globale moyenne de 7,98g. Lors du redémarrage de la compression, des réglages ont été effectués et la masse globale moyenne obtenue était de 8,01g. Par conséquent, la distribution des valeurs est bimodale, mais toujours à l'intérieur des limites de spécifications.
 Les figures montrent que les distributions sont dans les limites de spécifications. Le Cpk est entre 0.91 et 2.35, et le Cp entre 0.91 et 1.93. Le procédé est donc considéré capable, à contrôler et la fréquence de cet IPC peut être élargie à une mesure toutes les 30 minutes.

n : nombre d'unités
 CV : coefficient de variation
 IPC : Contrôle en cours de procédé
 LIS : limite inférieure de spécification
 LLS : limite supérieure de spécification

Figure 16 Dispersion des masses globales de 3 lots de validation

1.4 Transposition d'échelle du produit/procédé

Le développement de la production finale à l'échelle industrielle traverse les étapes suivantes : les études de changement d'échelle du procédé, les essais de qualification et les séquences de validation de procédé.

1.4.1 Les études de changement d'échelle

La transition de l'échelle laboratoire ou pilote à l'échelle industrielle demande une planification et une mise en œuvre rigoureuses. Bien qu'une grande quantité d'informations ait été recueillie pendant le développement du procédé, cela ne permet pas de prédire le procédé à l'échelle industrielle.

De nombreux paramètres de changement d'échelle sont non-linéaires. En effet, les facteurs de changement d'échelle peuvent être complexes et difficiles à prévoir, basés uniquement sur l'expérience avec des équipements de petite échelle. (Long C., 2010) En général, plus le procédé de fabrication est complexe, plus le changement d'échelle sera complexe. Il peut être utile de mettre en place des plans d'expériences, qui auront comme avantage d'évaluer l'importance de différents paramètres simultanément et rapidement (Hwang R., 2005).

Le planning devrait être similaire à celui mis en place pour la caractérisation et la vérification du procédé. Cela commence généralement lorsque les études de développement du procédé au laboratoire ont montré avec succès qu'un produit peut être fabriqué dans ses limites de spécifications pour des limites définies des paramètres du procédé.

Souvent, en raison de contraintes économiques, un excipient sélectionné avec précaution peut être utilisé comme un substitut d'un principe actif onéreux pour la conduite initiale des études de changement d'échelle. Cependant, le principe actif devra être utilisé pour compléter ces études. Il est évident que tous les efforts doivent être faits pour mener la fin des études de changement d'échelle sous des conditions cGMP, par conséquent tout

produit fabriqué dans les limites de spécifications peut être considéré à libération comme un produit commercialisable.

1.4.2 Les essais de qualification

Une fois les études de changement d'échelle complétées, il peut être nécessaire de fabriquer un lot ou plus à l'échelle industrielle pour confirmer que le procédé de fabrication entier peut être mené à bien. Cela peut être effectué avant ou après le dépôt réglementaire, selon la stratégie mise en place (le dépôt réglementaire peut être effectué dans un premier temps avec une taille de lot pilote, correspondant à 10% de la taille industrielle ou au moins 100 000 unités) (Long C., 2010).

1.5 Pré-requis à la validation

Avant le démarrage de la validation de procédé, les informations sur le médicament devraient être étudiées en détail et qualifiées à l'étape de développement, c'est-à-dire, avant qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché n'ait été soumise : cela implique des études de compatibilité entre principes actifs et excipients, entre le produit fini et les matériaux de conditionnement, des études de stabilité... D'autres aspects de fabrication, non relatifs strictement au procédé de fabrication, doivent être validés incluant des utilités critiques (l'eau, l'air, l'azote, l'alimentation électrique...) et supportant des opérations telles que le nettoyage des équipements et l'assainissement des locaux.

Directement reliés au procédé de fabrication d'un produit, certains aspects doivent avoir été réalisés avant le démarrage de la validation :

- toute l'étude doit être conduite conformément à un protocole détaillé, préétabli ou à une série de protocoles, qui est à son tour soumis à des procédures de maîtrise des changements ;
- le personnel conduisant les études ainsi que les opérateurs doivent être convenablement formés, motivés, qualifiés et compétents pour exécuter leur tâche ;

- toutes les données générées pendant les études antérieures doivent être revues et approuvées et évaluées contre des critères prédéterminés ;
- des installations appropriées, un équipement, des instruments doivent être qualifiés et disponibles ;
- une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation complète du procédé.

1.6 Organisation

La validation prospective nécessite un programme planifié et une certaine organisation pour mener à la réussite. L'organisation doit avoir clairement défini les responsabilités et les autorités pour chaque groupe inclus dans le programme afin d'atteindre les objectifs de la validation. Une structure définie doit exister, être validée et être opérationnelle. Une gestion de projet efficace doit être établie pour planifier, exécuter, et contrôler le programme. Sans ces responsabilités et cette autorité clairement définies, le résultat de la validation peut ne pas être celui à atteindre et ne pas correspondre aux exigences réglementaires.

1.7 Documentation support

Un programme de validation prospective efficace doit s'accompagner d'une documentation étendue du début du développement du médicament à l'échelle de production. Toute cette documentation peut être référencée comme un dossier de documentation support.

La documentation progressera jusqu'à la production à grande échelle, fournissant une histoire du produit aussi complète que possible. Elle sera constituée de rapports, de procédures, de protocoles, de spécifications, de méthodes analytiques et autres documents critiques se rapportant à la formulation, au procédé et au développement de méthodes analytiques. L'ensemble contiendra une histoire complète du produit final fabriqué. Il sera possible *a posteriori* de justifier tous les aspects du produit final, du procédé et des essais.

La documentation complète fournit un raisonnement approprié du produit, du procédé et des essais. Elle devrait contenir toutes les informations qui ont été produites pendant le développement complet du produit jusqu'au processus de validation.

Pendant la phase de validation (fabrication des lots de validation), 3 types de documents serviront de référence : le plan de validation du site, le protocole de validation et le rapport de validation.

1.7.1 Plan maître de validation

Il est important de rédiger un document résumé qui décrit les projets de qualification et de validation dans son ensemble. Les industries ont pris pour habitude de développer un Plan Maître de Validation (VMP). Ce document inclut habituellement les aspects de qualification d'un projet. De manière alternative, un Plan Maître de Qualification (QMP) peut également être rédigé. L'objectif principal est de développer un document qui inclut les informations les plus importantes du projet et peut être utilisée comme un guide du projet.

La structure d'un VMP est bien décrite dans un document PIC/S, référencé PI 006-3, (Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme, 2007), document servant de base à l'annexe 15 du guide européen des GMP (Commission Européenne, 2001). Le Tableau XXIV montre les principaux sujets à décrire dans le VMP :

Tableau XXIV Structure d'un Plan Maître de Validation (Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme, 2007)

Introduction	Politique de validation du site, description générale
Structures organisationnelles	Description des responsabilités pour les activités de validation
Description du site, des procédés et du produit	Description brève du site, des procédés et du produit ou référence aux documents adéquats
Considérations spécifiques du procédé	Résumé des caractéristiques spécifiques du site, des procédés... qui sont critiques pour atteindre un produit de qualité et demandent une attention supplémentaire
Liste des produits, procédés, systèmes à valider	Résumé et compilation de toutes les activités de validation
Critères d'acceptation	Relevé général des critères d'acceptation de tous les systèmes listés précédemment
Documentation	Description des formats utilisés pour les protocoles et les rapports
Procédures	Liste des procédures requises
Planification et prévisions	Description des ressources estimées pour le personnel, les équipements et autres besoins spécifiques
Maîtrise des changements	Description du contrôle des changements critiques des matières, facilités, équipements ou procédés

Le document du PIC/S PI 006-3 (Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme, 2007) définit le VMP comme « Un document fournissant des informations sur le programme de validation de la compagnie. Il doit définir des détails et le temps pour le programme de validation à mettre en place. Les responsabilités relatives au plan doivent être définies. » Le guide européen des GMP, Annexe 15 (Commission Européenne, 2001), déclare sur le VMP : « Toute activité de validation devrait être planifiée. Les éléments clé d'un programme de validation devraient être clairement définis et documentés dans un Plan Maître de Validation (VMP) ou des documents équivalents. Le VMP devrait être un document résumé qui est bref, concis et clair. »

En résumé, le VMP devrait donner une vue globale et brève des projets, tâches, outils, ressources et méthodes qui seront utilisés. Les procédures standard font partie intégrante de tout VMP. Elles montrent les règles qui doivent être suivies pendant le projet et fournissent les guides à étudier avant de commencer tout travail.

1.7.2 Protocole de validation

L'objectif d'un protocole est de contrôler la direction de l'étude et de fournir une ligne directrice à cette étude.

Un protocole doit être rédigé, décrivant ce qui doit être accompli. Il doit spécifier les données à collecter et leur traitement pour les rendre pertinentes. Les critères d'acceptation doivent être décrits. En résumé, le protocole devrait :

- détailler les sujets soumis à la validation ;
- fournir un objectif et une vue d'ensemble sur ce qui doit être fait et pourquoi ;
- donner le nombre de lots conformes à fabriquer ;
- fournir les équipements à utiliser ;
- détailler les paramètres critiques du procédé, les critères d'acceptation, les points d'échantillonnage et les méthodes d'analyses à utiliser.

1.7.3 Rapport de validation

Un rapport de validation résumant les résultats (sous formes de graphiques/tableaux) et incluant une explication de toutes les déviations aux procédures, spécifications ou critères d'acceptation doit être rédigé. Les signataires de ce rapport seront les mêmes que ceux du protocole. Une copie des dossiers de lot et des matières premières peut être insérée en annexe, même si cela augmente considérablement la taille du rapport. La présentation des données doit s'étendre sur plusieurs pages et doit être facilement comprise et ordonnée. Les données de stabilité peuvent être ajoutées plus tard si nécessaire. Les investigations complémentaires, les essais additionnels et les retests doivent être expliqués dans le rapport si des déviations au protocole sont apparues. Une conclusion sur le procédé de fabrication doit être écrite. Les annexes doivent être utilisées pour expliquer les détails (par exemple, les cartes de contrôle) ou les méthodes spécifiques. Les informations fournies dans le dossier de lot ne doivent pas être répétées mais peuvent être nécessaires pour la présentation de certaines données. L'utilisation de graphiques ou de figures est fortement recommandée pour montrer des

tendances du procédé. Des recommandations doivent également être écrites dans le rapport, telles que la préparation de lots supplémentaires, la modification de certains tests ou la création de limites d'alerte.

Le rapport de validation devrait être approuvé avant la distribution du produit et gardé en permanence au service d'assurance qualité. De plus, la production d'autres lots commerciaux ne devrait pas débuter avant l'approbation du rapport. Les données du rapport devraient être utilisées comme un fondement pour les fabrications futures : cela signifie qu'elles doivent être suffisamment spécifiques au procédé pour être facilement répétées. Des études de stabilité sur les lots de validation doivent être réalisées.

Les lots commerciaux seront produits si tous les lots de validation sont réalisés avec un procédé sous conditions cGMP et avec du personnel de production.

Une question persiste concernant le nombre de lots à produire pour que l'exercice de validation soit considéré comme acceptable : il n'y a pas de réponse absolue. Evidemment, la production d'un seul lot fournira la quantité minimale d'informations. La quantité d'informations augmentera avec le nombre de lots produits (Pommeranz S., 2010) (D'Eramo P., 2009). Cependant, il est habituel de considérer que le nombre minimal de lots à produire est de trois.

2 Application : validation de formes solides orales

L'objectif est de présenter une vue globale et de discuter des aspects de la validation en termes d'opération pharmaceutique unitaire. Le sujet principal de la discussion portera sur les comprimés, mais les gélules seront également considérées.

Tous les scientifiques pharmaceutiques (Rudolph J.S., 2003) considèrent que la qualité ne peut être testée dans le produit fini mais doit être construite dans le produit. Ceci est un concept important puisqu'il sous-tend la définition de la validation comme l'approche systématique à l'identification, la mesure, l'évaluation, la documentation et la réévaluation d'une série d'étapes critiques du procédé de fabrication. Ces étapes critiques demandent donc un contrôle pour assurer la reproductibilité du produit fini.

De nombreuses discussions publiées se sont concentrées sur l'association de la validation du procédé/produit avec la fabrication à l'échelle industrielle de procédés pharmaceutiques et comment les variables des équipements affectent la qualité générale du produit. Bien que ce soit certainement un aspect important de la validation de procédé, la validation de nombreuses étapes du développement sont critiques pour la validation du procédé industriel.

2.1 Définition et contrôle des variables du procédé

La validation de procédé peut être définie comme étant le résultat des mises à l'épreuve du procédé pendant le développement pour déterminer les variables à contrôler pour assurer la production constante d'un produit ou d'un intermédiaire. Elle fournit le signe de qualité du procédé qui garantit le respect des spécifications. Les données pertinentes ou les informations sont collectées pendant l'étape de préformulation, et les données additionnelles sont générées pendant le développement de la formule et son évaluation, le développement du procédé et la fabrication à l'échelle commerciale. Les informations recueillies dans chacune des quatre étapes permettent de déterminer les paramètres du procédé susceptibles d'être

utilisés comme outil pour démontrer que le produit est sous contrôle. D'autres étapes majeures du développement d'un programme de validation viennent ensuite :

- obtenir les données des essais pour déterminer les intervalles de chaque paramètre, par exemple l'évaluation de la résistance des comprimés avec une série de lots caractérisés par une friabilité, une désintégration et une dissolution acceptables ;
- établir les limites de spécification à partir des données des essais dérivés d'un paramètre donné. Sur ces données et en utilisant les techniques statistiques, déterminer les extrêmes des résistances acceptables qui assureraient qu'à 95%, les spécifications de la friabilité, la désintégration et la dissolution seront respectées ;
- déterminer comment les limites de spécifications indiquent que le procédé est sous contrôle. Etudier la robustesse du procédé en fabriquant un produit aux limites extrêmes de spécifications pour assurer que toutes les spécifications du produit sont respectées ;
- assurer que les conditions opératoires des équipements (par exemple, vitesse, température...) sont dans les limites de spécifications.

Le procédé de fabrication peut ensuite être validé. Les essais porteront sur des échantillons en cours de production (contrôle en cours de procédé) ou sur le produit fini. Chaque produit possède des particularités, exigeant des tests spécifiques. Cependant, les essais en cours de production ou sur le produit fini exigés pour la validation du procédé de fabrication d'une forme solide orale sont généralement les suivants.

2.1.1 Contrôles du produit en cours de procédé

- Teneur en eau : la perte à la dessiccation peut être utilisée pour déterminer si le séchage a été suffisant.
- Distribution granulométrique : attribut très important qui peut influencer la résistance, l'épaisseur, la désintégration, la dissolution, la variation de masse et l'uniformité de teneur des comprimés. Cet attribut, testé par analyse granulométrique, devrait être géré tout au long de la validation de procédé.
- Homogénéité de répartition du principe actif dans le mélange : des échantillons de mélange sont prélevés et analysés pour assurer que le principe actif est réparti dans le

mélange de manière uniforme. Le temps de mélange le plus adapté doit être établi pour éviter les difficultés d'homogénéité. La technique de prélèvement des échantillons est critique pour valider ce test.

- Masse individuelle des comprimés/gélules : la masse individuelle des comprimés ou des gélules est déterminée tout au long de l'étape de compression ou de remplissage pour assurer que le mélange s'écoule correctement et que l'équipement fonctionne convenablement. Les masses individuelles doivent généralement être comprises à $\pm 5\%$ de la masse nominale. Les fluctuations ou les réglages répétés de la machine suppose une faible capacité du procédé (ex. : écoulement faible du grain) ou que la machine peut nécessiter une opération de maintenance.
- Résistance des comprimés : la résistance des comprimés est déterminée régulièrement pendant la compression pour assurer que le procédé est toujours sous contrôle.
- Épaisseur des comprimés : l'épaisseur des comprimés est également déterminée régulièrement et est directement liée à la résistance et à la masse des comprimés. C'est une autre indication du contrôle du procédé.

2.1.2 Contrôles du produit fini

- Apparence : les comprimés doivent être inspectés pour détecter des problèmes tels que des taches, des points, des marbrures... Si les comprimés sont colorés, la qualité de la couleur doit aussi être examinée. Les gélules doivent être contrôlées visuellement pour détecter tout incident de fermeture, de casse ou d'inhomogénéité de couleur.
- Dosage global : ce test déterminera si le produit possède la quantité nominale de principe actif.
- Uniformité de teneur : des échantillons sont prélevés tout au long du lot et analysés pour assurer que la forme se conforme aux standards réglementaires ou des normes internes plus restreintes. Cela fournira une indication sur le contrôle de l'homogénéité du mélange pendant l'étape de compression ou de remplissage.
- Résistance des comprimés : paramètre critique pour la manutention et la performance.
- Friabilité des comprimés : caractéristique importante des comprimés pour éviter l'endommagement des comprimés ou un empoussièrement excessif pendant les opérations de conditionnement et de stockage.

- Dissolution : la dissolution est importante pour assurer les caractéristiques propres à libération et l'uniformité inter-lots.

Ces paramètres clés permettent d'évaluer les variables majeures du procédé des formes solides orales.

2.1.3 Contrôles du procédé

Certaines variables de procédé à contrôler pendant la fabrication sont :

- temps de mélange et vitesse des mélangeurs et granulateurs,
- quantité de solvant ajoutée en granulation,
- temps, température, et débit d'air dans les sécheurs et turbine d'enrobage,
- taille d'ouverture du tamis, alimentation et vitesse de mélange dans les mélangeurs,
- vitesse et force de compression des presses,
- vitesse et volume de remplissage des gélules.

Les tests de validation de procédé sont généralement réalisés sur les 3 premiers lots fabriqués dans l'équipement à l'échelle industrielle. Les essais de revalidation sont réalisés uniquement si un changement significatif est intervenu. Un changement significatif est un résultat qui altère les spécifications des intermédiaires de fabrication ou du produit fini, établies pendant le programme de validation ou un changement de formule, de procédé ou d'équipement.

2.2 Les comprimés

2.2.1 Caractéristiques de la substance active ou des excipients

Il est utile d'identifier les propriétés physicochimiques clés de la substance active à considérer dans le développement de la formulation, telles que :

- solubilité de la substance active au pH physiologique : si la solubilité du principe actif est faible, un surfactant peut être utile pour augmenter sa dissolution ;
- distribution granulométrique et surface spécifique : la distribution granulométrique de la substance peut déterminer le grade d'excipient à utiliser ;
- polymorphisme : une étude polymorphique de la substance active peut être utile dans le choix de certains excipients ;
- masse volumique vrac : un excipient de masse volumique vrac similaire à la substance active peut être sélectionné pour minimiser la ségrégation, particulièrement avec une formulation de compression directe ;
- écoulement de la matière et compressibilité : un excipient avec un écoulement libre, peut être utilisé pour améliorer des propriétés d'écoulement ou une aptitude à la compression faibles d'une substance active ;
- hygroscopicité : des conditions environnementales particulières peuvent être exigées pour assurer que l'humidité n'est pas modifiée pendant le stockage ou la manutention des matières et pendant la fabrication de la forme solide orale ;
- point de fusion : si la substance active possède un point de fusion bas, une formulation pour compression directe devrait être développée plutôt qu'une formulation de granulation humide, afin d'éviter le séchage et potentiellement la fusion ou la dégradation de la substance active ;

L'utilisation de chaque excipient doit être justifiée, ainsi que les quantités, particulièrement pour les liants, désintégrants et lubrifiants.

2.2.2 Evaluation du procédé et sélection

La détermination des opérations unitaires est nécessaire à la fabrication des comprimés.

- Mélange : l'opération de mélange peut intervenir une ou plusieurs fois pendant la fabrication. Par exemple, une formulation de compression directe peut impliquer une seule étape de mélange dans laquelle le principe actif est mélangé avec tous les excipients. Une formulation de granulation humide peut exiger deux étapes de mélange : la première avant la granulation pour obtenir une uniformité de mélange, la deuxième après granulation pour l'addition du lubrifiant mais également pour l'obtention d'une uniformité de mélange (dépendant du type de procédé de granulation utilisé). Les matières avec des propriétés physiques similaires seront plus facilement mélangeables en considérant les points groupés dans le Tableau XXV :

Tableau XXV Paramètres de l'étape du mélange (Rudolph J.S., 2003)

Technique de mélange	<ul style="list-style-type: none"> - diffusion, convection, technique pneumatique - différente en fonction de la formulation, de l'objectif du procédé et des excipients additionnés
Vitesse de mélange	<ul style="list-style-type: none"> - intensité (cisaillement), vitesse
Temps de mélange	<ul style="list-style-type: none"> - dépendant de la technique de mélange et de la formule - des essais devraient être réalisés pour savoir si les matières sont suffisamment mélangées (pour éviter le risque de démixage ou de ségrégation)
Capacité / chargement des équipements	<ul style="list-style-type: none"> - masse volumique vrac des matières / grains influence la capacité optimale de l'équipement. Si la masse volumique d'un excipient affecte le mélange final, une spécification de masse volumique pour cet excipient doit être mise en place. - sous-charge / surcharge d'un mélangeur peut potentiellement résulter en une inhomogénéité de répartition du principe actif / excipients
Uniformité de répartition du principe actif	<ul style="list-style-type: none"> - échantillons représentatifs prélevés dans le mélange - taille de l'échantillon égale à 1 à 3 fois la masse d'un comprimé
Uniformité de répartition des excipients	<ul style="list-style-type: none"> - en plus de l'uniformité de répartition du principe actif, les excipients doivent également être uniformément distribués dans le mélange - excipients clé : lubrifiant (pour éviter les problèmes de marbrure, de collage et de désintégration) et colorant (pour avoir une apparence uniforme)

- Granulation humide : déterminer le type de technique à utiliser (faible cisaillement, haut cisaillement, lit fluidisé). Chaque technique produira un grain avec des propriétés physiques différentes, et demandera des paramètres de contrôle différents. Les paramètres de granulation humide à considérer pendant le développement et la validation sont les suivants (Tableau XXVI) :

Tableau XXVI Paramètres de la granulation (Rudolph J.S., 2003)

<p>Addition du liant</p>	<ul style="list-style-type: none"> - addition sous forme sèche ou liquide - ajout d'un liant sous forme sèche évite le besoin de déterminer une concentration optimale de la solution de granulation, évite la fabrication d'une solution de granulation séparée, mais n'est pas adaptée au procédé en lit fluidisé
<p>Concentration du liant</p>	<ul style="list-style-type: none"> - concentration optimale du liant doit être déterminée (quantité de liant dans le solvant et quantité de liant dans la forme solide) - si le liant est pulvérisé, la solution liante doit être suffisamment diluée pour supporter la pulvérisation à travers une buse et suffisamment concentrée pour former des grains sans surmouillage des matières
<p>Quantité de solvant de solution liante</p>	<ul style="list-style-type: none"> - trop de solvant de granulation entraînera un surmouillage des matières et prolongera le temps de séchage - la quantité de solution liante est directement reliée à la concentration en liant - ajuster les modalités de débit de pulvérisation
<p>Temps de mélange</p>	<ul style="list-style-type: none"> - déterminer la durée de mélange optimale pour assurer la formation correcte des grains - grains friables ou incomplets si mélange trop court, propriétés d'écoulement et de comprimabilité faibles des grains - grains trop durs, taux de dissolution faible si temps de mélange trop long

- **Séchage** : le type de technique de séchage (lit fluidisé, micro-ondes...) doit être déterminée et justifiée. La technique peut être dépendante de quelques facteurs comme la formulation, le principe actif et les équipements. Le changement de technique de séchage peut affecter les propriétés des comprimés telles que la résistance, la désagrégation, la dissolution et la stabilité. La teneur optimale en humidité doit être déterminée : une humidité trop haute peut résulter en un collage des comprimés aux poinçons et une faible stabilité chimique (hydrolyse). Une granulation sur-séchée peut résulter en une résistance faible. L'analyse de teneur en humidité peut être réalisée au moyen de techniques conventionnelles de perte à la dessiccation, ou avec une technique plus élaborée telle que la spectroscopie infrarouge. Les paramètres à considérer pendant le séchage sont décrits dans le Tableau XXVII :

Tableau XXVII Paramètres de séchage (Rudolph J.S., 2003)

Température d'entrée / de sortie	<ul style="list-style-type: none"> - température d'entrée critique pour l'efficacité de séchage, réglée assez élevée pour maximiser le séchage sans affecter la stabilité physicochimique du produit - température de sortie indique le taux d'évaporation
Débit d'air	<ul style="list-style-type: none"> - suffisant pour assurer l'élimination de l'humidité - si insuffisant, peut prolonger le temps de séchage et affecter la stabilité chimique
Uniformité d'humidité	<ul style="list-style-type: none"> - teneur en humidité peut varier en fonction de l'uniformité de chauffage, de la quantité de grains, d'une fluidisation incomplète du lit d'air
Capacité de l'équipement	<ul style="list-style-type: none"> - un chargement élevé nécessitera plus d'humidité à éliminer et affectera le temps de séchage

- Calibrage : l'opération de calibrage vise à réduire la taille des grains secs, en faisant traverser ces derniers à travers une grille d'ouverture de maille définie. La résultante de cette opération affectera les propriétés telles que l'écoulement, la compressibilité, la désintégration et la dissolution. Les facteurs à considérer sont présentés dans le Tableau XXVIII :

Tableau XXVIII Paramètres de calibrage (Rudolph J.S., 2003)

Type de calibrage	- contrôle la distribution granulométrique
Ouverture de maille du calibre	- l'ouverture de maille sélectionnée affectera la distribution granulométrique finale
Vitesse de calibrage	- la vitesse de calibrage influencera la distribution granulométrique (plus la vitesse est élevée, plus les particules seront fines)
Taux d'alimentation	- dépendant de la capacité du calibre, taille de maille et vitesse

- Compression : étape critique dans la fabrication des comprimés. Les matériaux à comprimer devront avoir un écoulement adéquat et des propriétés satisfaisantes à la compression. Les facteurs à considérer pendant la compression sont décrits dans le Tableau XXIX :

Tableau XXIX Paramètres de compression (Rudolph J.S., 2003)

Outillage de compression	- forme, taille, concavité des outils à définir, selon les propriétés de formulation et les spécifications commerciales - pour les comprimés embossés, la position et la profondeur de l'embossage doivent être examinées pour assurer l'absence de collage à la compression ou de remplissage de l'embossage par le film de pelliculage
Vitesse de compression	- compressions à plusieurs cadences pour déterminer l'intervalle opératoire adéquat et l'impact de la cadence sur des résultats IPC et analytiques
Force de compression / d'éjection	- profil de compression à déterminer pour établir la force optimale de compression pour obtenir une résistance satisfaisante

- Enrobage des comprimés : les comprimés peuvent être enrobés pour diverses raisons (stabilité, masquage de saveur, libération contrôlée, identification, esthétique, manutention...). L'enrobage peut être réalisé par différentes techniques (dragéification, pelliculage, compression). Le pelliculage est la technique la plus commune ces dernières années et sera discutée dans cette section. Les attributs clés à considérer pour le pelliculage sont exprimés dans le Tableau XXX :

Tableau XXX Paramètres d'enrobage (Rudolph J.S., 2003)

Propriétés des comprimés	<ul style="list-style-type: none"> - résistance, taille, embossage - si attrition, surface rugueuse des comprimés - forme ronde plus facile à pelliculer - embossage ne doit pas être rempli par le film
Type d'équipement	<ul style="list-style-type: none"> - conventionnel (turbine pleine) - turbine perforée - lit fluidisé
Chargement de la turbine	<ul style="list-style-type: none"> - si turbine trop large : attrition - si lit fluidisé : débit d'air suffisant pour fluidiser le lit de comprimés
Vitesse de la turbine	<ul style="list-style-type: none"> - reliée à la température d'entrée, taux de pulvérisation et débit d'air
Pistolets de pulvérisation	<ul style="list-style-type: none"> - nombre et type - distribution continue sur le lit de comprimés - prévention du colmatage - emplacement et angle pour couverture adéquate
Taux de pulvérisation	<ul style="list-style-type: none"> - une pulvérisation trop rapide provoquera un surmouillage (donc collage des comprimés et possibilité de dissolution de leur surface) - une pulvérisation trop lente engendrera un phénomène de séchage de la suspension de pelliculage avant le contact avec les comprimés (donc surface rugueuse et faible efficacité du pelliculage)
Ecoulement des comprimés	<ul style="list-style-type: none"> - mouvement des comprimés dans la turbine suffisant pour assurer la distribution de la suspension de pelliculage - addition de pales peut être nécessaire pour assurer le mouvement
Température et débit d'air	<ul style="list-style-type: none"> - doivent assurer que la solution pulvérisée atteint la surface des comprimés et est rapidement séchée
Suspension de pelliculage	<ul style="list-style-type: none"> - concentration et viscosité - suspension suffisamment diluée pour être pulvérisée - concentration détermine la quantité et le volume de suspension à appliquer - stabilité de la suspension à investiguer pour déterminer sa durée d'utilisation
Masse de pelliculage	<ul style="list-style-type: none"> - masse minimale et maximale de pelliculage à établir - quantité suffisante pour assurer une apparence uniforme - quantité limitée pour éviter le remplissage de l'embossage
Apparence des comprimés	<ul style="list-style-type: none"> - apparition de craquelures - phénomène de remplissage de l'embossage par le film de pelliculage - adhésion du film aux comprimés - rugosité de surface - uniformité de couleur

2.3 Les gélules

De nombreuses propriétés et procédés utilisés pour les gélules sont similaires à ceux utilisés pour les comprimés. Seuls les items spécifiques aux gélules seront décrits.

2.3.1 Composition des gélules

La composition des gélules est, d'un point de vue global, similaire à celle présentée pour les comprimés (des différences de formules existent en fonction du rôle des excipients : par exemple, l'utilisation de liant n'est pas nécessaire pour la fabrication d'un mélange direct pour le remplissage de gélules). Le contenant de la gélule (l'enveloppe) et son contenu seront brièvement décrits :

- le contenant (l'enveloppe) : la présence des ingrédients de l'enveloppe doit être justifiée, ainsi que leur quantité et leur grade. La sélection de la taille et de la forme doit être déterminée en fonction de la formulation et de l'équipement utilisé. Le besoin d'identification de la gélule doit être discuté, en termes de couleur ou d'impression. Selon le Professeur Lüsher, la couleur a un rôle important dans l'observance du patient. En l'occurrence, la couleur de la gélule devrait être définie en fonction de son activité thérapeutique (Pr. LüsherMax, 1999).
- le contenu : la compatibilité de l'enveloppe avec le contenu de la gélule doit être établie. La nature hygroscopique de la formule doit être déterminée : une formule hygroscopique peut attirer l'eau de l'enveloppe de la gélule, ce qui peut impacter le principe actif (dégradation, polymorphisme), la formule (diminution du taux de dissolution) et la gélule (fragilité augmentée).

2.3.2 Evaluation du procédé et sélection

Le procédé de fabrication du contenu de la gélule est identique à la fabrication des comprimés. Cela requiert seulement une étape de mélange (tel que pour la compression directe) ou plusieurs étapes unitaires (tel que pour la granulation humide). Dans les deux cas, les matières sont ensuite mises en gélule.

2.3.3 Mise en gélule

La mise en gélule est une étape critique dans la production de gélules. Le mélange (dans le cas d'un mélange direct) ou les grains (dans le cas d'une granulation humide) devront posséder des propriétés d'écoulement et des masses volumiques satisfaisantes. Elles doivent également être compressibles et adaptées pour la mise en gélule. Cependant elles doivent aussi être facilement désagglomérées pour ne pas affecter la dissolution. Les facteurs à considérer pendant la mise en gélule sont :

Tableau XXXI Paramètres de mise en gélule (Rudolph J.S., 2003)

Type de mise en gélule	- technique à déterminer et à justifier
Vitesse de mise en gélule	- les formules devraient être mise en gélule selon plusieurs cadences, pour déterminer l'intervalle opératoire adéquat et l'impact de la cadence sur des résultats IPC et analytiques - en déterminant la masse des capsules, l'adéquation de l'écoulement du mélange sera déterminée

Les contrôles en cours de fabrication devront être effectués : apparence, désintégration, masse et uniformité de masse.

3 Les tendances

3.1 Vérification continue du procédé

Les récents développements des directives de l'industrie pharmaceutique (nouvelles directives ICH, FDA et EMEA sur la validation de procédé) évoquent la vérification continue du procédé comme étant la 3ème et dernière étape de la validation du procédé de fabrication. Une comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche par la vérification continue est montrée dans le Tableau XXXII :

Tableau XXXII Comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche par vérification continue du procédé (Kettlewell R., 2011)

Approche traditionnelle	Approche de vérification continue
Statut validé basé sur les données acquises de 3 lots	Validation basée sur la connaissance acquise pendant le développement et la performance du procédé commercial confirmé sur chaque lot
Echantillonnage renforcé pour les lots de validation	Utilise potentiellement des mesures continues sur chaque lot produit
Critère de qualification de performance appliquée sur 3 lots	Critère de qualification de performance appliquée sur tous les lots
Evolution des données indépendante de l'exercice de validation	Evolution des données est partie intégrante de cette approche
Revalidation requise pour la maîtrise des changements	Connaissance scientifique et évaluation du risque réduisent le besoin pour des revalidations
Fournit l'assurance de la performance du procédé au moment de la commercialisation	Fournit l'assurance de la performance du procédé tout au long de la vie du produit

La vérification continue est basée sur la science et l'évaluation du risque. Elle vérifie et démontre qu'un procédé opère de manière à produire systématiquement un produit avec ses attributs qualité prédéterminés, tout au long de son cycle de vie (du début à la fin de commercialisation du produit).

3.1.1 Application pratique de la vérification continue pour un nouveau produit

Les comprimés de Votrient® pour le traitement du carcinome rénal avancé sont des comprimés pelliculés à libération immédiate pour une administration orale, contenant 200 ou 400 mg de pazopanib. Ces comprimés sont fabriqués par granulation humide, compression et pelliculage. Le procédé utilise des technologies d'analyse en temps réel (*Process Analytical Technology, PAT*), incluant la méthode du proche infra-rouge. La Figure 17 montre la vue d'ensemble de l'approche de vérification continue appliquée aux comprimés de Votrient®.

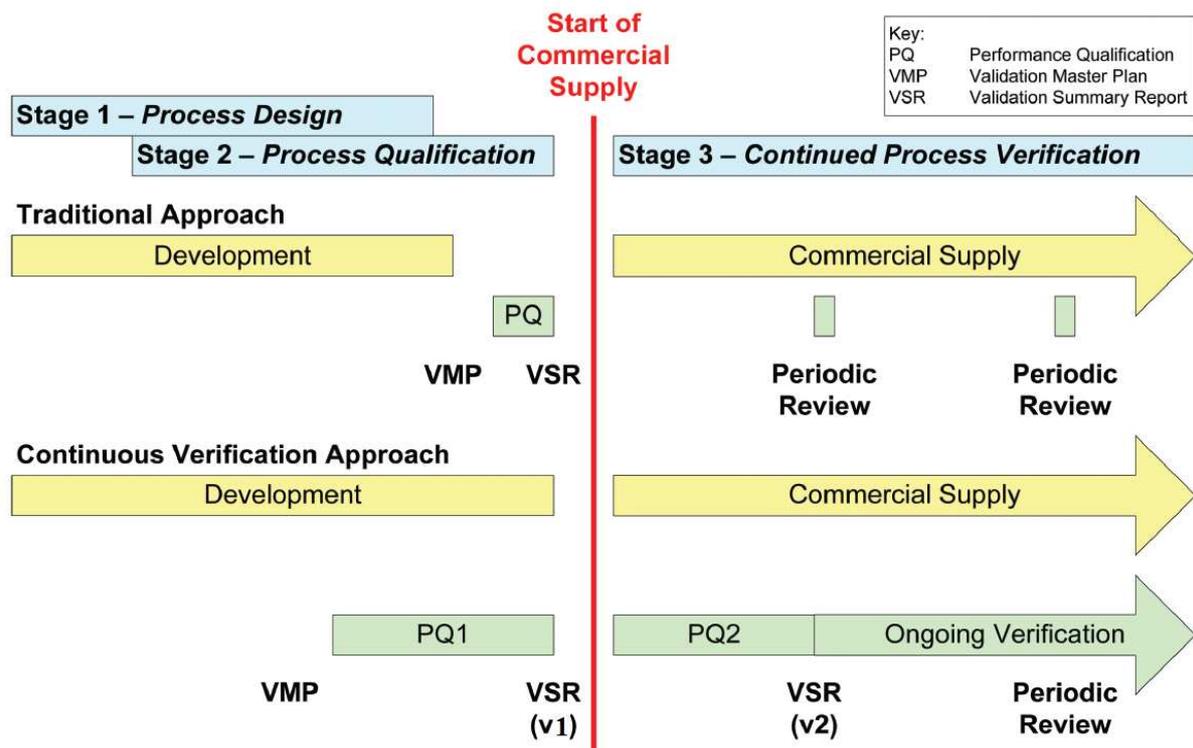


Figure 17 Illustration de l'approche de vérification continue appliquée aux comprimés de Votrient® (Kettlewell R., 2011)

Le cycle de validation adopté a été décrit dans un VMP, en détaillant l'objectif, l'approche de la validation, un bref historique du développement du produit et la description du procédé. Les attributs qualités et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés et documentés dans l'étape 1 « conception du procédé », et ont donc été vérifiés pendant les étapes de développement et les campagnes cliniques. Pour cette raison, le VMP fut rédigé plus tôt dans le développement du produit, comparé à l'approche traditionnelle. Etant donné que le programme de développement progresse et que des informations sont devenues disponibles, le VMP fut mis à jour pour inclure plus de détails de la validation finale à adopter (Kettlewell R., 2011). Ceci implique de générer un protocole de validation spécifique PQ1, en détaillant les raisons pour lesquelles la stratégie a été adoptée et le nombre de lots et les critères d'acceptation qui seront appliqués pendant l'exercice de qualification de performance.

Les éléments suivants sont considérés comme étant des pré-requis à PQ1 :

- qualification de tous les locaux, équipements, moyens de mesure ;
- identification des potentiels attributs qualité critique et paramètres critiques du procédé ;
- identification d'une stratégie de contrôle et d'un espace de conception associé ;
- définition des spécifications pour le principe actif et le produit ;
- évaluation du risque documentée pour fournir l'assurance que les risques produit et procédé ont été identifiés et gérés.

Les lots fabriqués pendant la phase PQ1 fournissent la preuve que le procédé fonctionne de façon fiable et délivre un produit de qualité désirée et en accord avec les critères de performance du procédé. Ces lots ont été enregistrés dans la première version du rapport de validation. L'approbation de la première version de ce rapport a permis de débiter la commercialisation du produit.

Le VMP décrit une seconde étape de vérification continue pour confirmer que la variation inhérente à la production de routine est gérée par une stratégie de contrôle, et pour gagner plus de connaissance et de compréhension du procédé. Pour les comprimés de

Votrient[®], cette étape comprend la revue des 10 premiers lots commerciaux. La vérification porte sur les éléments suivants :

- la stratégie de contrôle permet de fabriquer de manière reproductible, un produit respectant ses attributs qualité critique ;
- les données des lots fabriqués sous PQ2 montrent la conformité avec la stratégie de contrôle du procédé, les critères de performance du procédé, les spécifications du produit et les GMP ;
- la revue et la vérification des modèles utilisés dans la stratégie de contrôle (ex : proche infrarouge) ;
- l'évaluation du risque et le plan de gestion du risque ;
- un rapport approuvé du travail effectué sous PQ2.

A cette étape, une version finale du rapport (VSR v2) est produite, marquant la fin de la PQ2 et l'achèvement du travail décrit dans le VMP.

A chaque fabrication, tout au long du cycle de vie du produit, il sera vérifié que le lot a été produit en accord avec la stratégie de contrôle et dans l'espace de conception et que les critères de performance du procédé ont été respectés. De plus, des revues périodiques du produit seront entreprises.

En conclusion, la vérification continue fournit une alternative confirmée aux traditionnels « 3 lots de validation », et permet d'utiliser les connaissances acquises pendant les étapes de développement et les études cliniques, servant ainsi de support au cycle de validation du procédé. Cependant, une approche unique à l'utilisation de la vérification continue ne peut être décrite, car elle dépend du nombre de lots fabriqués en développement et de la quantité de données générées. En adoptant cette stratégie, la validation n'est plus une question de nombre de lots à fabriquer mais plutôt une compréhension totale du produit et du procédé.

3.2 Suivi du procédé par les cartes de contrôle

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est une méthode simple de maîtrise de la production basée sur l'analyse statistique. Elle peut être utilisée à différentes étapes du procédé pour analyser les variations de celles-ci avec pour objectif de réduire et maîtriser ces variations pour rester à l'intérieur des limites de contrôle. Les objectifs à atteindre sont :

- de garantir une même qualité du produit ;
- d'assurer la stabilité dans le temps ;
- de satisfaire les exigences du client.

Il existe deux types de variation : les variations dites naturelles au procédé, qui font que la qualité varie, c'est la **variation normale**. Cette variation se répercute sur la qualité du produit mais dans des proportions acceptables. Elles restent à l'intérieur des limites naturelles du procédé (ex : variation due à l'usure régulière de l'outil). Elle est inhérente au procédé et est souvent difficile à réduire sans toucher au procédé lui-même. A côté de cette variation naturelle, il existe un autre type de variation lié à des causes spéciales qui vient s'ajouter à la variation naturelle : c'est la **variation anormale**. Cette dernière pousse les paramètres du procédé à sortir des limites de contrôle. Pour revenir à l'intérieur des limites, les causes spéciales doivent être analysées pour être corrigées. (Devaux, 2010)

A l'aide d'une carte de contrôle, outil graphique de visualisation du procédé dans le temps, les variations anormales peuvent être détectées. La carte met en évidence la stabilité du procédé et surveille les causes spéciales. Cette carte permet d'effectuer les réglages opportuns du procédé afin de diminuer la dispersion des valeurs mesurées autour de la moyenne. Elle permet en plus de déterminer si le procédé est « capable ».

L'analyse de la production sur un équipement montre que, en l'absence de dérèglement, la répartition des produits suit une courbe de Gauss selon une loi Normale. De nombreux facteurs (les 5M : Moyens, Matières, Main d'œuvre, Milieu, Méthode) interviennent dans la production d'un médicament et agissent sur les caractéristiques du produit de manière aléatoire. Ces facteurs sont en général indépendants et l'ordre de grandeur de ces effets est

faible dans un procédé maîtrisé. On peut donc modéliser la production d'un équipement dont les deux caractéristiques importantes sont la valeur centrale (moyenne ou médiane) et la dispersion autour de cette valeur (écart-type ou étendue). La dispersion aléatoire est prise comme étant égale à six fois l'écart-type (σ) de la dispersion du procédé, c'est-à-dire l'intervalle contenant 99.73% des produits fabriqués par le procédé (dans l'hypothèse d'une courbe de Gauss). Les valeurs « cible -3σ » et « cible $+3 \sigma$ » représentent les limites naturelles du procédé. On reporte sur la carte de contrôle la valeur de la caractéristique mesurée en fonction du temps ou du numéro de lot. L'analyse des variations par rapport aux limites fixées, moyenne $- 3\sigma$ et moyenne $+ 3\sigma$, permet de tirer les conclusions quant aux variations et à la maîtrise du procédé. (Devaux, 2010)

On considère qu'un procédé est sous contrôle statistique lorsque toutes les valeurs des échantillons mesurés tombent à l'intérieur des limites naturelles du procédé (moyenne $\pm 3 \sigma$). Tant qu'une valeur est dans ces limites et qu'il n'y a pas de tendances qui se prononcent, le procédé ne doit pas être réglé. Si une valeur sort de ces limites, ou si une tendance est observée, il y a une forte probabilité que le procédé ne soit plus maîtrisé et qu'une variation anormale en soit la cause.

Des règles existent pour détecter une anomalie, comme par exemple :

- 1 point hors limites de contrôle ;
- 9 points consécutifs sur un seul côté de la moyenne ;
- 6 points consécutifs croissants ou décroissants.

Pour une efficacité maximale des cartes de contrôle, il est indispensable que les actions sur le procédé soient dictées par les cartes. La mise en place d'une carte de contrôle doit s'inscrire dans une démarche continue. C'est un outil très simple, utilisable par les opérateurs, ne nécessitant pas forcément d'outil informatique. Elle permet de piloter un procédé en réduisant les variabilités. Les conséquences en sont la diminution des variations de qualité et la réduction des rejets.

3.2.1 Application des cartes de contrôle pendant la compression, dans un procédé de fabrication en cours de validation

Pendant toute la durée de l'étape de compression, des tests IPC sont à réaliser selon des fréquences prédéfinies. Ces tests incluent notamment la mesure de la masse globale, du diamètre, de l'épaisseur et de la résistance des comprimés. Les résultats de ces tests vont influencer les réglages de la presse en cours de compression. En fin d'étape, les cartes de contrôle sont extraites et analysées, comme le montre la Figure 18 : les abscisses correspondent au point d'échantillonnage et les ordonnées correspondent aux cibles et limites de spécifications du test. Les valeurs moyennes ainsi que l'étendue des valeurs individuelles sont reportées.

Les résultats des tests IPC sont analysés en prenant en considération les réglages effectués sur la presse. Pendant l'étape de compression, cinq réglages ont été effectués : augmentation ou diminution de l'épaisseur, augmentation ou diminution de la masse. Ces réglages ont été nécessaires en raison de la dérive normale de la presse. Il est également possible de visualiser l'effet de la vitesse de la presse sur les caractéristiques physiques des comprimés : des vitesses différentes peuvent être appliquées sur plusieurs lots voire sur un seul et même lot. Par ces cartes, il est possible de voir que la vitesse n'a pas d'impact sur les caractéristiques physiques des comprimés. Ces résultats IPC seront à comparer avec les résultats analytiques, notamment en termes de dosage.

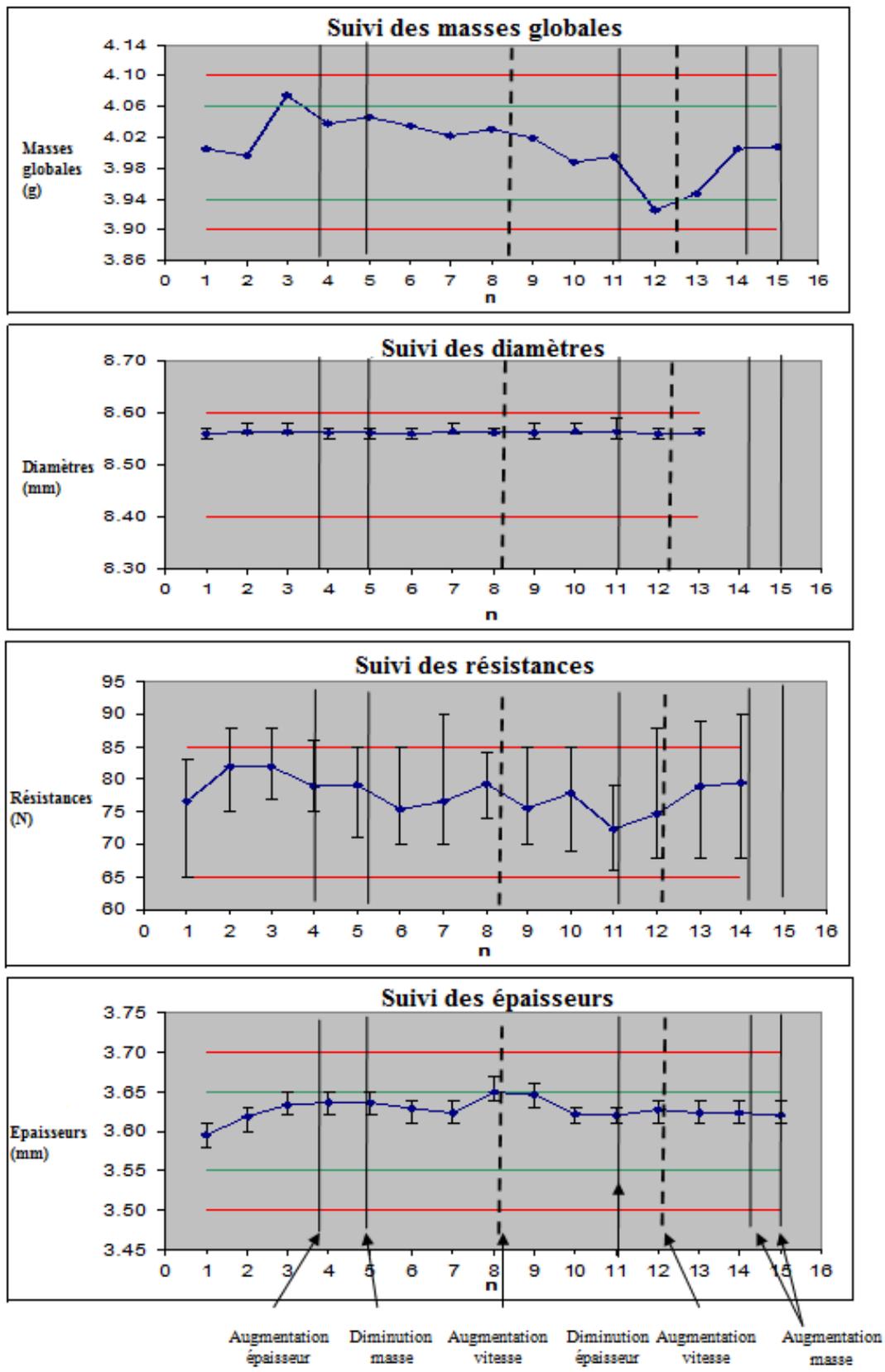


Figure 18 Cartes de contrôle d'une étape de compression et réglages associés (Laboratoires Delpharm, 2010)

3.3 Validation par la méthode des extrêmes

L'utilisation de la méthode des extrêmes est surtout utilisée dans les études de stabilité. On trouve d'ailleurs sa définition dans l'ICH Q1A *Stability testing of new drug substances and products* (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000) qui décrit cette méthode comme la « conception d'une étude de stabilité où ne sont analysés que les échantillons aux extrêmes de certaines variables (dosages, dimensions des articles de conditionnement...), selon le même calendrier d'analyses que pour les études classique. L'étude présume que la stabilité des échantillons correspondant à des conditions intermédiaires serait représentée par celle des échantillons des conditions extrêmes. Lorsque des produits ayant plusieurs dosages doivent être étudiés, l'utilisation de la méthode des extrêmes s'applique seulement s'il existe une relation très étroite, par la composition, entre les divers dosages du produit. »

3.3.1 Etude de cas de validation par la méthode des extrêmes

Dans le cas d'une validation d'un procédé de fabrication (Laboratoires Delpharm, 2008), la méthode des extrêmes a été utilisée pour des comprimés X de formule très proche et fabriqués par le même procédé, après avoir réalisé une analyse de risque.

3.3.1.1 Analyse de risque

Les comprimés X sont composés de deux principes actifs (PA1 et PA2), à des concentrations négligeables (microdosage), comme le montre le Tableau XXXIII. Trois formules (F1, F2, F3) ont été développées (changement uniquement de la concentration en principes actifs) avec le même procédé de fabrication (granulation, compression, dragéification). L'analyse de risque a permis d'utiliser une méthode de validation par les extrêmes sur la base des éléments suivants :

- formules quantitatives très proches : impact négligeable

Tableau XXXIII Analyse de risque du dosage de trois formules validées par la méthode des extrêmes

Formules	Quantité principe actif PA1 (µg)	Quantité principe actif PA2 (µg)	Concentration totale (%)
F1	30	50	0.09
F2	40	75	0.13
F3	30	125	0.17

- produits à libération immédiate ;
- paramètres des procédés de granulation, compression et dragéification identiques pour les 3 formules ;
- spécifications des tests analytiques et des tests IPC identiques pour les 3 formules ;
- source et profil granulométrique identiques (pour les 2 principes actifs) à ceux de produits fabriqués sur le site avec des procédés, des tailles de lot et des équipements identiques ;
- excipients identiques et de même source pour les 3 formules considérées et pour des spécialités similaires déjà fabriquées (environ 15 formules) sur le site dont le procédé similaire a été validé avec succès ;
- historique du produit : 6 lots pilotes (1/3 de la taille de lot industriel) réalisés (2 lots par formule) avec des résultats conformes et homogènes entre lots de chaque formule et entre formule ;
- le contrôle à libération de chaque lot comporte une uniformité de teneur et un essai de dissolution.

3.3.1.2 Stratégie de validation

La validation du produit X est réalisée sur un total de 9 lots. Les lots se succèdent de la manière suivante :

1. F1 lots 1 – 2 – 3 ;
2. F2 lots 1 – 2 – 3 ;
3. F3 lots 1 – 2 – 3.

Comme le montre le Tableau XXXIV, le premier lot de chaque formule fait l'objet du nombre maximal de tests IPC et analytiques, le second lot de chaque formule fait l'objet d'une réduction du nombre de tests IPC et analytiques, le troisième lot de chaque formule font l'objet de tests IPC et analytiques de type et fréquence identiques à ce qui sera pratiqué en fabrication de routine. La comparaison des résultats IPC et analytiques entre chaque lot d'une même formule et entre chaque formule permet de s'assurer de la maîtrise du procédé.

Tableau XXXIV Tests analytiques et IPC à réaliser pendant la validation par la méthode des extrêmes du produit X (Laboratoires Delpharm, 2008)

		Mélange		Compression		Dragéification		
		Analytique	IPC	Analytique	IPC	Analytique	IPC	
Lots 1	F1	Homogénéité de teneur	HR avant/après calibration Ecoulement Volume apparent Tassement Répartition granulométrique Rendement	Dosage global D, M, F Uniformité de teneur D, M, F Prélèvements conservatoires à Début : 0, 2, 4 et 6 minutes Fin : 2, 4 et 6 min	Masse globale : 15 min Masses unitaires / uniformité de masse : D, M, F Résistance : 30 min Épaisseur : 30 min Désagrégation : D, M, F Rendement	Uniformité teneur Dosage global Test de dissolution Comparaison des profils de dissolution sur les 2 actifs (calcul du facteur de similarité)	Masse globale HR Désagrégation Rendement	
	F2							Dosage global D, M, F Prélèvement conservatoire (UT)
	F3							Dosage global D, M, F Prélèvement conservatoire (UT)
Lots 2	F1	Prélèvement conservatoire	HR avant/après calibration Rendement	Dosage global D Dosage global sur échantillon moyen Prélèvement conservatoire (UT)	Masse globale : 15 min Masses unitaires / uniformité de masse : D, M, F Résistance : 30 min Épaisseur : 60 min Désagrégation : D Rendement	Uniformité teneur Dosage global Test de dissolution	Masse globale HR Désagrégation Rendement	
	F2							
	F3							
Lots 3	F1	-	HR avant/après calibration Rendement	Prélèvement conservatoire (UT et dosage)	Masse globale : 30 min Masses unitaires : D, M, F Résistance : 60 min Épaisseur : D, M, F (et après réglage hauteur de tranche) Désagrégation : D Rendement	Uniformité teneur Dosage global Test de dissolution	Masse globale HR Désagrégation Rendement	
	F2							
	F3							

HR : Humidité relative; D M F : Début Milieu Fin; UT : Uniformité de teneur

Les tests écrits en gras correspondent aux **tests à libération**.

3.4 Cas particulier de l'échantillonnage stratifié en compression

Une directive de la FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2003) est destinée à apporter des recommandations pour démontrer que le mélange est adéquat et assure son uniformité et celle du produit fini. Cette directive décrit les procédures pour évaluer l'adéquation d'un mélange de poudre, en corrélant les résultats des tests en cours de compression avec les résultats des essais du mélange et en établissant les critères initiaux pour les procédures de contrôle utilisées en fabrication de routine. Seul l'échantillonnage stratifié en compression sera détaillé dans ce paragraphe.

3.4.1 Echantillonnage stratifié en validation de procédé

L'échantillonnage stratifié en compression désigne le fait de collecter des échantillons représentatifs, prélevés à des intervalles réguliers et lors d'événements significatifs de l'étape (démarrage, arrêt, changement de vitesse, réglages et fin de compression). Ces résultats sont le reflet de l'uniformité de teneur de l'ensemble du lot et sont utilisés pour contrôler le procédé de fabrication. 20 prélèvements d'au moins 7 comprimés chacun doivent être effectués.

- test standard (3 comprimés sur 7 sont dosés) : $CV \leq 6,0\%$, moyenne des valeurs comprise entre 90,0 et 110,0 % de la valeur cible (avec correction de masse¹), toutes les valeurs individuelles comprises entre 75,0 et 125,0 % de la valeur cible (sans correction de masse²) ;
- test marginal (4 comprimés supplémentaires sont dosés, utilisé si les résultats du test standard sont non conformes) : $CV \leq 6,0\%$, moyenne des valeurs comprise entre 90,0 et 110,0 % de la valeur cible (avec correction de masse), toutes les valeurs individuelles sont comprises entre 75,0 et 125,0 % de la valeur cible (sans correction de masse) ;

¹ La correction de masse correspond au fait d'annuler l'effet de la masse des comprimés sur les résultats de dosage.

² Les résultats sans correction de masse sont les résultats bruts.

- $CV \geq 6,0\%$: homogénéité du mélange inappropriée, investigations à réaliser (causes justifiées à trouver, déficiences à corriger, évaluation de l'homogénéité du mélange à répéter).

3.4.2 Echantillonnage stratifié en production de routine

Après l'évaluation en cours de développement/validation, un échantillonnage stratifié peut être réalisé sur les lots de routine. Ces tests de routine incluent la méthode standard de vérification (SVM) et la méthode des critères marginaux (MCM) (U.S. Food and Drug Administration, 2003), comme le décrit le Tableau XXXV :

Tableau XXXV Critères d'acceptation des résultats de l'échantillonnage stratifié en compression d'une production de routine

		Méthode standard de vérification SVM	Méthode des critères marginaux MCM
Etape 1	Prélèvements analyses	<ul style="list-style-type: none"> • collecter au moins 3 unités à chaque prélèvement • doser 1 unité de chaque prélèvement • corriger les résultats par la masse • comparer les résultats avec les critères d'acceptation 	utiliser les résultats avec correction de masse de l'étape 2 de la méthode SVM et comparer avec les critères d'acceptation suivants.
	Critères d'acceptation	<ul style="list-style-type: none"> • CV des valeurs individuelles ($n \geq 10$) $\leq 5,0\%$ • moyenne des valeurs entre 90,0 et 110,0 % de la valeur cible 	<ul style="list-style-type: none"> • CV des valeurs individuelles ($n \geq 30$) $\leq 6,0\%$ • moyenne des valeurs entre 90,0 et 110,0 % de la valeur cible
Conclusion	Si les critères d'acceptation sont atteints, utiliser la méthode SVM étape 1 pour les lots suivants. Sinon, passer à l'étape 2.		Si les critères d'acceptation sont atteints, utiliser la méthode MCM pour les lots suivants. Sinon, investiguer la situation pour établir des causes justifiées, prendre des actions correctives nécessaires et refaire l'évaluation.
Etape 2	Prélèvements analyses	dosage des 2 comprimés restant de chaque prélèvement, avec correction de la masse	
	Critères d'acceptation	<ul style="list-style-type: none"> • CV des valeurs individuelles ($n \geq 30$) $\leq 5,0\%$ • moyenne des valeurs entre 90,0 et 110,0 % de la valeur cible 	
Conclusion	Si les critères d'acceptation sont atteints, utiliser l'étape 1 de la méthode pour les lots suivants. Sinon, utiliser la méthode MCM.		

3.4.3 Application d'un échantillonnage stratifié en compression sur un produit hormonal microdosé en cours de validation du procédé de fabrication

Un échantillonnage stratifié a été réalisé tel que décrit précédemment lors de la validation du procédé de fabrication d'une forme solide orale. Trois lots de validation ont été fabriqués : pour chaque lot, 20 points de prélèvement ont été analysés (3 comprimés par point). Les résultats sont présentés dans le Tableau XXXVI et sur la Figure 19 :

- les valeurs individuelles sont exprimées sans correction de masse (en % par rapport à la valeur cible) ;
- les valeurs moyennes des 3 analyses de chaque point de prélèvement sont exprimées avec correction de masse.
- le coefficient de variation est calculé sur les valeurs individuelles avec correction de masse.

La valeur moyenne de dosage des comprimés est de 100,5% avec un coefficient de variation très faible (0,7%). Ces résultats permettent de conclure sur la stabilité du dosage pendant l'ensemble de l'étape de compression. Les démarrages, réglages et arrêts de compression en cours d'étape n'ont pas d'impact sur le dosage des comprimés.

Tableau XXXVI Résultats d'un échantillonnage stratifié réalisé lors d'une compression (Laboratoires Delpharm, 2011)

CRITERE ACCEPTATION	Nombre unites produites	Valeurs individuelles (%) (sans correction de masse)	Valeur moyenne de chaque échantillon (%) (avec correction de masse)	Nombre unites produites	Valeurs individuelles (%) (sans correction de masse)	Valeur moyenne de chaque échantillon (%) (avec correction de masse)
Valeur moyenne 90.0 – 110.0% (avec correction de masse) Valeurs individuelles 75.0 – 125.0% (sans correction de masse) CV ≤6.0% (valeurs individuelles)	14 000	100,6	100,4	1 125 000	100,1	100,5
		101,7			99,0	
		100,9			102,2	
	18 000	99,4	100,5	1 375 000	100,0	99,9
		103,2			100,1	
		100,7			101,5	
	125 000	101,9	101,0	1 500 000	101,9	100,5
		102,9			101,4	
		100,2			102,8	
	180 000	102,7	101,2	1 512 000	100,5	100,8
		103,9			100,5	
		100,4			103,1	
	375 000	102,4	100,6	1 637 000	101,9	99,8
		101,7			100,7	
		101,0			99,5	
	500 000	101,3	100,9	1 887 000	100,2	100,5
		101,9			100,6	
		100,5			102,7	
	625 000	100,2	100,1	2 012 000	100,5	100,4
		99,3			101,0	
		101,1			100,2	
750 000	99,5	100,6	2 137 000	98,2	99,8	
	102,6			100,2		
	102,2			98,2		
875 000	101,7	100,1	2 262 000	101,9	100,7	
	101,4			100,3		
	99,3			100,0		
1 000 000	100,8	100,7	2 387 000	102,1	100,4	
	102,0			99,4		
	101,6			101,6		
Minimum					98,2	99,8
Maximum					103,9	101,2
Moyenne					101,0	100,5
CV des valeurs individuelles avec correction de masse (%)					0,7	

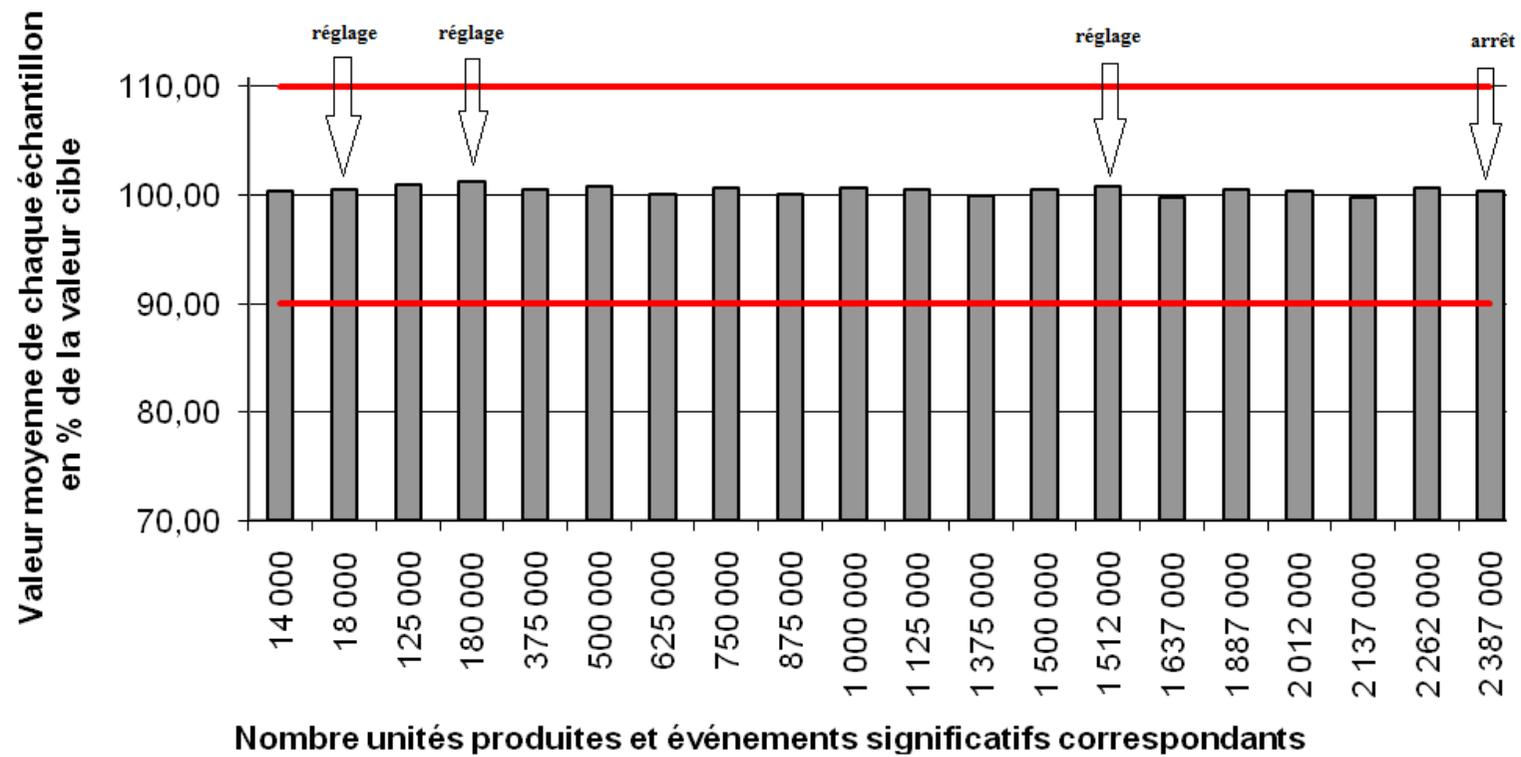


Figure 19 Représentation graphique des valeurs moyennes de dosage des unités prélevées (Laboratoires Delpharm, 2011)

Conclusion

En conclusion, la validation prospective d'un procédé de fabrication utilise des informations générées pendant le développement entier. La validation est supportée par toutes les phases du développement, dès la conception du produit. Comme le produit potentiel est modifié à travers les différentes étapes du développement, l'information est continuellement générée et incorporée dans le dossier de documentation maître. Lorsque l'étape de validation est programmée pour le procédé final, elle sera basée sur le contenu de la documentation maître. Les informations générées pendant la phase de validation sont habituellement le dernier item majeur qui complète cette documentation. Bien que la validation semble être une étape indépendante, elle fait actuellement partie intégrante d'une séquence du développement du procédé/produit.

Il peut être nécessaire, avant l'approbation d'un nouveau médicament, qu'une évaluation précise et fiable pour son efficacité et sa sécurité soit démontrée. La validation pharmaceutique qui inclut la validation analytique, la validation de nettoyage, la validation d'équipement aussi bien que la validation de procédé complète, est cruciale dans l'analyse de stabilité, les études animales et les premières phases de développement clinique comme des études de bioéquivalence. Une fois l'autorisation de mise sur le marché du médicament obtenue, la validation pharmaceutique et le contrôle du procédé sont nécessaires pour assurer que le médicament respectera des normes pharmaceutiques concernant l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la stabilité, la sécurité et l'efficacité.

Les chapitres décrits précédemment devraient être considérés comme partie d'un programme de validation complet d'une forme solide orale. La formulation unique ou les caractéristiques du procédé d'un produit particulier et la disponibilité des équipements pour fabriquer ce produit peut dicter le besoin d'un programme de validation spécialisé. Par conséquent, l'équipe de validation multidisciplinaire doit identifier les caractéristiques du

produit et du procédé à étudier et incorporer les essais spécifiques à la validation pour assurer que le produit respectera les exigences de qualité, de fabrication et réglementaires.

La validation des formes solides orales devrait être une partie d'un programme de validation complet d'une industrie. Le programme complet devrait commencer par la validation des caractéristiques du principe actif, résultant en l'uniformité de la matière lot après lot, fournissant une base sur laquelle la forme solide sera construite. Un comité d'évaluation des matières premières, comprenant du personnel de formulation, analytique, développement, contrôle qualité et achats, devrait déterminer l'étendue sur laquelle un excipient nouveau ou alternatif doit être évalué avant d'être considéré comme acceptable pour une utilisation de routine.

La validation d'un produit nouveau ou existant implique les efforts de scientifiques à diverses étapes du cycle de vie du produit. Les informations récoltées pendant l'étape de préformulation peuvent former la base d'un programme de validation bien conçu et complet. Les considérations de la validation sont élargies afin d'assurer que les facteurs critiques de formulation, analytiques et de procédé sont intégrés dans le programme général de validation. Les paramètres choisis doivent être des indicateurs pertinents d'un procédé contrôlé. Il n'est pas suffisant d'élaborer simplement des tests et des spécifications ; il est plutôt souhaitable de démontrer une relation de cause à effet entre les paramètres testés et les réponses du procédé.

Bibliographie

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009.** *Bonnes Pratiques de Fabrication*. Paris : Bulletin Officiel, 2009. p. 143. Vol. 2009/9bis.
- Arling E.R. 2004.** *Beyond GMPs: The latest approaches to Good Manufacturing Practices*. The BioPharm International Guide. 2004, pp. 26-25.
- BioTechLogic.** *Process Validation - Developing a Robust Strategy* . [En ligne] [Citation : 10 10 2010.] <http://www.biotechlogic.com>.
- Calnan N., Redmond A., O'Neil S. 2009.** *The FDA's Draft Process Validation Guidance - A perspective from Industry*. Pharmaceutical Engineering. 2009, Vol. 29, 3, pp. 8-16.
- Caubel D. 1997.** *Validation et inspection : tendances pour le futur* . S.T.P. Pharma Pratiques. 1997, Vol. 7, 5, pp. 378-382.
- Chao A.Y., Forbes F.S., Johnson R.F., Doehren P.V. 2003.** *Prospective process validation*. 3^e éd. Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York : 2003. pp. 47-70.
- Christensen J.R. 2004.** *Why GMPs? What are GMPs and why do we need them?* The Biopharm International Guide. 2004, pp. 4-7.
- Code of Federal Regulations. 2010.** *21CFR211.180 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. 2010. Vol. 4.
- Commission Européenne. 2001.** Annex 15 Qualification and Validation. *EU Guide to Good Manufacturing Process*. Bruxelles : s.n., 2001, p. 11.
- Commission Européenne. 2005.** *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. 2005. Part I, Chapter 1, Section 1.5..
- Commission Européenne. 2010.** *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Bruxelles : 2010. p. 3. Vol. 4.
- D'Eramo P., McNally G. 2009.** *The draft process validation guidance - A perspective from the FDA*. Pharmaceutical Engineering. 2009, Vol. 29, 3, pp. 18-22.
- Dietrick J.M., Loftus B.T. 2003.** *Regulatory basis for process validation*. 3^e éd. Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York : s.n., 2003. pp. 41-46.
- Drakulich A. 2008.** *New draft Guidance on Process Validation*. The Electronic Newsletter of Pharmaceutical Technology. [En ligne] 20 11 2008. <http://pharmtec.findpharma.com>.
- European Medicines Agency. 2010.** *Concept paper on the Revision of the Guideline on Process Validation*. Londres : 2010. EMA/CHMP/CVMP/QWP/809114/2009.
- European Medicines Agency. 2011.** *Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)*. Londres : 2011.

Fetterolf D.M. 2007. *Developing a Sound Process Validation Strategy*. BioPharm International. 2007, Vol. 20, 12, p. 6.

Food and Drug Administration. 2009. *White Paper: FDA Guidance for Industry Update - Process Validation*. [En ligne] 2009. [Citation : 27 06 2010.] <http://www.pharmout.com>.

France G. 2009. *ICH Q8, Q9, Q10, 3 guidelines qui sont en train de changer l'approche industrielle pour le développement pharmaceutique, l'approche qualité et sa mise en oeuvre industrielle*. Lille : 2009. Master Pharmacie Galénique Industrielle, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Girault M.J. 1997. *La validation : un outil essentiel dans la culture qualité*. S.T.P. Pharma Pratiques. 1997, Vol. 7, 5, pp. 346-348.

Helle M., Yliruusi J., Mannermaa J. 2003. *A literature review of Pharmaceutical Process Validation*. [En ligne] 2003. [Citation : 17 10 2010.] <http://pharmtech.findpharma.com>.

Hwang R., Kowalski D.L. 2005. *Design of Experiments for Formulation Development*. Pharmaceutical Technology. 2005.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2000. *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical: Q7*. 2000.

ICH harmonised Tripartite Guideline. 2005. *Quality Risk Management: Q9*. 2005. EXT/24235/2006.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2005. *Validation of analytical procedures: text and methodology, Q2(R1)*. 2005.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2006. *Impurities in new Drug Products Q3B (R2)*. 2006.

ICH Harmonised tripartite Guideline. 2008. *Pharmaceutical Quality System: Q10*. 2008. CHMP/ICH/214732/04.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2009. *Pharmaceutical Development: Q8(R2)*. 2009. CHMP/ICH/167068/04.

International Conference on Harmonization. 2010. *History*. [En ligne] 2010. [Citation : 11 07 2010.] <http://www.ich.org>.

Jatto E., Okhamafe A.O. 2002. *An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Control in Drug Development*. Trop J Pharm Res. 2002, Vol. 1, pp. 115-122.

Kettlewell R., Upfield J., Leak R., Harris A. 2011. *Continuous Verification - Providing an alternative approach to process validation*. Pharmaceutical Engineering. 2011, Vol. 31, 1, pp. 1-8.

Klein D.B., Tabarrokk A. *The Independant Institute*. [En ligne] [Citation : 22 05 2010.] <http://www.fdareview.org>.

Laboratoires Delpharm. 2008. *Produit X - Validation du procédé de fabrication par la méthode des extrêmes*. Validations. Lille : 2008. version 01.

Laboratoires Delpharm. 2009. *Produit XX : Méthodologie de prélèvements de mélange.* Fabrication. Lille : 2009. version 01.

Laboratoires Delpharm. 2009. *AQ0025 - Procédure de maîtrise des changements.* Assurance Qualité. Lille : 2009. version 11.

Laboratoires Delpharm. 2009. *AQ0119 - Procédure de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production.* Validations. Lille : 2009. version 00.

Laboratoires Delpharm. 2010. *DPH240 - Protocole de validation du procédé de fabrication.* Développement galénique. Lille : 2010. version 01.

Laboratoires Delpharm. 2010. *DPH260 - Rapport de faisabilité du procédé de fabrication.* Développement Galénique. Lille : 2010. version 01.

Laboratoires Delpharm. 2010. *DPH400 : Rapport de développement pharmaceutique.* Développement Galénique. Lille : 2010. version 01. pp. 43-56.

Laboratoires Delpharm. 2011. *DPH400 : Rapport de validation du procédé de fabrication.* Développement Galénique. Lille : 2011. version 01.

Lee J.Y., Grazal J.G. 2008. *Product Annual/Quality Review: US-EU comparative analysis and interpretation.* Pharmaceutical Technology. 2008, Vol. 32, 3, pp. 88-105.

Loftus B.T. 1980. *Pharm. ind.* 1980, Vol. 42, pp. 1202-1205.

Long C., McQuaid J. 2010. *Strategic Approaches to Process Optimization and Scale-up.* Pharmaceutical Technology. 2010, Vol. 34, 9.

Maas A., Peither B., Peither T. Maas and Peither GMP Publishing. [En ligne] [Citation : 17 10 2010.] <http://www.gmp-publishing.com>.

Mme Devaux. 2010. *Maitrise Statistique des Procédés.* Master Pharmacie Galénique Industrielle. Lille : 2010. Master Pharmacie Galénique Industrielle, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

MC Cormick K. 2009. *Global Regulatory Framework Overview: US FDA, EMEA, PIC/S and ICH.* Pharmaceutical Engineering. 2009, Vol. 29, 3, pp. 40-48.

Peither T. 2010. *The new FDA process validation Guideline, A focus on the life-cycle approach users in a new area in the GMP field.* [En ligne] 2010. [Citation : 11 04 2010.] <http://www.pharmtech.findpharma.com>.

Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme. 2007. *Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation.* 2007. PI 006-3.

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2009. *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products.* 2009.

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2010. *Background.* [En ligne] 2010. [Citation : 25 07 2010.] <http://www.picscheme.org>.

- Pleinard J.F. 2006.** *Fondements de la Revue Qualité Produits*. Biarritz : 2006. Congrès A3P.
- Pommeranz S. 2008.** *FDA's New Process validation guidance - A detailed analysis*. European Compliance Academy. [En ligne] 2008. [Citation : 11 04 2010.] <http://www.gmp-compliance.org>.
- Pommeranz S. 2010.** *EMA revises its Process Validation Guidelines*. European Compliance Academy. [En ligne] 2010. [Citation : 29 04 2010.]
- Pommeranz S. 2010.** *Recent Statement by FDA on Process validation - 3 batch validation obsolete ?* European Compliance Academy. [En ligne] 2010. [Citation : 08 03 2010.] <http://www.gmp-compliance.org>.
- Pr. LüsherMax. 1999.** *The psychological influence of capsule colours on the therapeutic effect of a drug*. 1999.
- Roman S. 1997.** *Pourquoi valider et comment valider ?* S.T.P. Pharma Pratiques. 1997, Vol. 7, 5, pp. 332-338.
- Rudolph J.S., Sepelyak R.J. 2003.** *Validation of solid dosage form*. 3^e éd Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York : 2003. pp. 198-229.
- Shaddle P. J. 2004.** *Overview of GMPs*. The BioPharm International Guide. 2004, pp. 8-14.
- Shadle P. 2004.** *Qualification of raw materials for biopharmaceutical use*. BioPharm International. 2004, Vol. 17, 2, pp. 28-41.
- Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques. 2008.** *Application de la gestion du risque aux systèmes informatisés*. Montpellier : 2008. Management du risque de la stratégie au quotidien.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001.** *Note for Guidance on Process Validation*. Londres : 2001. CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99.
- The Global Harmonization Task Force. 2004.** *Quality Management Systems - Process Validation Guidance*. 2004. p. 12.
- U.S. Food and Drug Administration. 2010.** *21 CFR 211, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. [En ligne] 2010. [Citation : 27 06 2010.] <http://www.fda.gov>.
- U.S. Food and Drug Administration. 2004.** *Guidance for Industry, PAT - A framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. Rockville : 2004. p. 19.
- U.S. Food and Drug Administration. 2003.** *Guidance for Industry, Powder blends and finished dosage units - Stratified in-process dosage unit sampling and assessment*. Rockville : 2003.
- U.S. Food and Drug Administration. 2011.** *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*. Rockville : 2011.
- U.S. Food and Drug Administration. 2001.** *Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredient*. Rockville : 2001.

U.S. Food and Drug Administration. 2006. *Guidance for Industry, Quality System Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations.* Rockville : 2006.

U.S. Food and Drug Administration. 1987. *Guideline on General Principles of Process Validation.* Rockville : 1987.

U.S. Food and Drug Administration. 1998. *Human Drug CGMP Notes, The Manufacturing and Product Quality.* Rockville : 1998. Vol. 6, 1. HFD-320.

Wautelet A.L. 2010. *La qualification des équipements et installations pharmaceutiques.* Lille : 2010. Master Pharmacie Galénique Industrielle, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Index

Première partie Contexte réglementaire et définitions relatifs à la validation	12
1 Contexte réglementaire de la validation du procédé de fabrication	13
1.1 Pourquoi valider ?	13
1.2 Historique de la validation	14
1.3 Les bases réglementaires en vigueur	18
1.3.1 GMP européennes	19
1.3.1.1 Guide BPF Chapitre 5 : Production	20
1.3.1.2 Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation	21
1.3.2 GMP américaines	22
1.3.3 Agence Européenne des Médicaments	24
1.3.3.1 Directive de 2001	24
1.3.3.2 Révision de 2010	25
1.3.4 ICH	26
1.3.4.1 Développement Pharmaceutique, ICH Q8 & Q8R	27
1.3.4.2 Management du risque par la qualité, ICH Q9	28
1.3.4.3 Système Pharmaceutique de qualité, ICH Q10	30
1.4 Les recommandations	32
1.4.1 Le PIC/S	32
1.4.1.1 Guide GMP du PIC/S	34
1.4.1.2 Recommandations	35
2 Validation du procédé de fabrication : définitions générales	37
2.1.1 Validation prospective	37
2.1.2 Validation rétrospective	37
2.1.3 Validation concomitante (ou simultanée)	39
2.1.4 Maitrise des changements, revue qualité périodique et revalidation	40
2.1.4.1 Maitrise des changements	40
2.1.4.2 Revue qualité périodique	41
2.1.4.3 Revalidation	47
3 Autres types de validation	50
3.1 Validation de la durée de stockage	50
3.1.1 Cas pratique de stratégie de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production	50
3.2 Validation des méthodes analytiques	58
3.3 Validation des équipements : Qualification	59
3.4 Validation des procédés de nettoyage	61
3.5 Validation des systèmes informatisés	62
3.6 Validation des méthodes de prélèvement	64
3.6.1 Cas pratique de méthode de prélèvement d'échantillons d'un mélange d'un produit en développement	64
	145

3.7	<i>Validation des matières premières</i>	66
Deuxième partie Validation prospective du procédé de fabrication et cas pratiques		69
1	Validation prospective du procédé de fabrication	70
1.1	<i>Généralités</i>	70
1.2	<i>Développement du produit</i>	73
1.2.1	Développement de la formule	73
1.2.2	Développement du procédé	74
1.2.2.1	La conception	75
1.2.2.2	Mise à l'épreuve des paramètres du procédé	81
1.2.2.3	Caractérisation du procédé	93
1.2.2.4	Vérification	94
1.2.2.5	Documentation du développement	95
1.3	<i>Développement de la capacité du procédé de fabrication</i>	96
1.3.1	Cas pratique d'étude de capacité (Laboratoires Delpharm, 2011)	97
1.4	<i>Transposition d'échelle du produit/procédé</i>	99
1.4.1	Les études de changement d'échelle	99
1.4.2	Les essais de qualification	100
1.5	<i>Pré-requis à la validation</i>	100
1.6	<i>Organisation</i>	101
1.7	<i>Documentation support</i>	101
1.7.1	Plan maître de validation	102
1.7.2	Protocole de validation	104
1.7.3	Rapport de validation	104
2	Application : validation de formes solides orales	106
2.1	<i>Définition et contrôle des variables du procédé</i>	106
2.1.1	Contrôles du produit en cours de procédé	107
2.1.2	Contrôles du produit fini	108
2.1.3	Contrôles du procédé	109
2.2	<i>Les comprimés</i>	110
2.2.1	Caractéristiques de la substance active ou des excipients	110
2.2.2	Evaluation du procédé et sélection	111
2.3	<i>Les gélules</i>	118
2.3.1	Composition des gélules	118
2.3.2	Evaluation du procédé et sélection	119
2.3.3	Mise en gélule	119
3	Les tendances	120
3.1	<i>Vérification continue du procédé</i>	120
3.1.1	Application pratique de la vérification continue pour un nouveau produit	121
3.2	<i>Suivi du procédé par les cartes de contrôle</i>	124
		146

3.2.1	Application des cartes de contrôle pendant la compression, dans un procédé de fabrication en cours de validation	126
3.3	<i>Validation par la méthode des extrêmes</i>	128
3.3.1	Etude de cas de validation par la méthode des extrêmes	128
3.3.1.1	Analyse de risque	128
3.3.1.2	Stratégie de validation	130
3.4	<i>Cas particulier de l'échantillonnage stratifié en compression</i>	132
3.4.1	Echantillonnage stratifié en validation de procédé	132
3.4.2	Echantillonnage stratifié en production de routine	133
3.4.3	Application d'un échantillonnage stratifié en compression sur un produit hormonal microdosé en cours de validation du procédé de fabrication	135
	Conclusion	138
	Bibliographie	140

Liste des figures

Figure 1 Système de « qualité par la conception »	28
Figure 2 Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9	29
Figure 3 ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique	30
Figure 4 Contribution de ICH Q8, Q9, Q10 à la réduction du risque	31
Figure 5 Arbre décisionnel de la validation et maîtrise des changements	40
Figure 6 Echéances testées pour la validation du temps de stockage	55
Figure 7 Logigramme de stratégie de validation des intermédiaires de fabrication	57
Figure 8 Qualification des équipements	59
Figure 9 Détermination de la criticité de tous les systèmes informatisés	63
Figure 10 Exemple de plan d'échantillonnage d'un container de 100L	65
Figure 11 Programme de développement d'une validation prospective de procédé de fabrication	72
Figure 12 Organigramme de fabrication d'un comprimé pelliculé	76
Figure 13 Diagramme simple de cause à effet	77
Figure 14 Diagramme schématique des étapes d'un procédé et variables respectives pour la fabrication de comprimés pelliculés puis dragéifiés	78
Figure 15 Organigramme de fabrication d'un comprimé pelliculé sous analyse de risque du procédé de fabrication	82
Figure 16 Dispersion des masses globales de 3 lots de validation	98
Figure 17 Illustration de l'approche de vérification continue appliquée aux comprimés de Votrient®	121
Figure 18 Cartes de contrôle d'une étape de compression et réglages associés	127
Figure 19 Représentation graphique des valeurs moyennes de dosage des unités prélevées	137

Liste des tableaux

Tableau I Comparaison de l'évolution de la réglementation entre l'Europe et les Etats-Unis	16
Tableau II Différences entre PIC et PIC/S	33
Tableau III Comparaison des éléments décrits dans les guides GMP et les recommandations du PIC/S	36
Tableau IV Objectifs de la PQR selon la réglementation appliquée	43
Tableau V Fréquence et procédures de la PQR selon la réglementation appliquée	45
Tableau VI Éléments à inclure dans la PQR selon la réglementation appliquée	46
Tableau VII Changements nécessitant une revalidation et évaluation de l'impact	48
Tableau VIII Critères de sélection des intermédiaires de fabrication pour la détermination de leur criticité	52
Tableau IX Indices de criticité des intermédiaires liquides et solides	53
Tableau X Durée de stockage des intermédiaires de production	56
Tableau XI Influence de certaines caractéristiques physico-chimiques du principe actif sur la qualité du médicament	67
Tableau XII Enchaînement des étapes clé du développement d'un procédé de fabrication	74
Tableau XIII Variables de contrôle et attributs qualité : exemple appliqué à la fabrication d'un comprimé pelliculé puis dragéifié	79
Tableau XIV Matrice d'influence des variables et réponses (simplifiée)	80
Tableau XV Analyse de risque : évaluation des paramètres du procédé de granulation	84
Tableau XVI Analyse de risque : évaluation des attributs produit lors de l'étape de granulation	85
Tableau XVII Analyse de risque : évaluation des paramètres du procédé de compression	86
Tableau XVIII Analyse de risque : évaluation des attributs produit lors de l'étape de compression	87
Tableau XIX Analyse de risque : évaluation des paramètres du procédé de pelliculage	88
Tableau XX Analyse de risque : évaluation des attributs produit lors de l'étape de pelliculage	89
Tableau XXI Matrice d'influence des attributs qualité critiques du produit (CQAs) en fonction des attributs matières et du procédé de fabrication	91
Tableau XXII Profil cible du produit	92
Tableau XXIII Critères de capacité d'un procédé de fabrication	97
Tableau XXIV Structure d'un Plan Maître de Validation	103
Tableau XXV Paramètres de l'étape du mélange	112
Tableau XXVI Paramètres de la granulation	113
Tableau XXVII Paramètres de séchage	114
Tableau XXVIII Paramètres de calibrage	115
Tableau XXIX Paramètres de compression	115
Tableau XXX Paramètres d'enrobage	117
Tableau XXXI Paramètres de mise en gélule	119
Tableau XXXII Comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche par vérification continue du procédé	120
Tableau XXXIII Analyse de risque du dosage de trois formules validées par la méthode des extrêmes	129
Tableau XXXIV Tests analytiques et IPC à réaliser pendant la validation par la méthode des extrêmes du produit X	131
Tableau XXXV Critères d'acceptation des résultats de l'échantillonnage stratifié en compression d'une production de routine	134
Tableau XXXVI Résultats d'un échantillonnage stratifié réalisé lors d'une compression	136

VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, APPLIQUEE AUX FORMES SOLIDES ORALES

Résumé

Le développement d'un médicament est un long processus multi-étapes, impliquant de nombreuses ressources, tant matérielles qu'humaines. Après conception et caractérisation du procédé de fabrication, ce dernier doit être validé : c'est la validation prospective, effectuée avant la commercialisation du produit. Son but est de démontrer que le procédé est capable de fournir avec reproductibilité des produits de qualité exigée, qu'il a été correctement développé et qu'il est sous contrôle pour la production de routine.

La première partie de ce document vise à décrire l'historique de la mise en place de la validation de procédé dans l'industrie pharmaceutique. Elle définit également la réglementation en vigueur, avec les exigences des GMP européennes et américaines, ainsi que les recommandations du PIC/S. La validation de procédé s'inscrivant dans un contexte d'assurance de qualité dans son ensemble, sont décrits les autres types de validation, liés au produit, aux méthodes d'analyses ou aux équipements.

La deuxième partie s'intéresse plus particulièrement à la validation prospective des formes solides orales actuellement les plus courantes sur le marché : les comprimés et les gélules. Après description de la documentation support à la validation, du processus de développement du produit et de son procédé de fabrication, les critères d'évaluation pour la validation de comprimés et de gélules seront décrits, avec étude de cas pratiques. Enfin, la validation de procédé étant en perpétuelle évolution depuis de nombreuses années, les tendances actuelles seront également abordées.

Mots-clés : validation de procédé de fabrication, validation prospective, revue annuelle du produit, étude de capacité, étude de criticité, analyse de risque.