

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 22 janvier 2018

par

Sarah AZIM

Né(e) le 24 septembre 1990 à Limoges

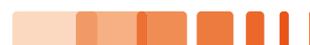
**Le *Process Analytical Technology* (PAT), la nouvelle conception de
la qualité dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique :**

Vers une nouvelle norme ?

Examineurs :

Mme le Professeur Marylène Viana, Université de Limoges
Mme le Docteur Dominique Clédat, Université de Limoges
M. le Docteur Jean-Philippe Basly, Université de Limoges
Mme le Docteur Karine Beaubrun-Giry, Université de Limoges
Mme le Professeur Arlette Baillet-Guffroy, Université Paris-Sud 11

Présidente
Directrice
Juge
Juge
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 22 janvier 2018

Par

Sarah AZIM

Né(e) le 24 septembre 1990 à Limoges

Le *Process Analytical Technology* (PAT), la nouvelle conception de la qualité dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique :

Vers une nouvelle norme ?

Examineurs :

M^{me} le Professeur Marylène Viana, Université de Limoges
M^{me} le Docteur Dominique Clédat, Université de Limoges
M. le Docteur Jean-Philippe Basly, Université de Limoges
M^{me} le Docteur Karine Beaubrun-Giry, Université de Limoges
M^{me} le Professeur Arlette Baillet-Guffroy, Université Paris-Sud

Présidente
Directrice
Juge
Juge
Juge



Liste des enseignants

2 rue du Docteur Marcland
87025 Limoges cedex
T. 05 55 43 58 00
F. 05 55 43 58 01
S. <http://www.unilim.fr>

Faculté de Pharmacie



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

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS : Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
FAGNERE Catherine ORGANIQUE	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine (renouvelé jusqu'au 01.11.2018) HEMATOLOGIE
JOST Jérémy (01.11.2016 pour 2 ans) PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume BIOCHIMIE FONDAMENTALE
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
FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
FABRE Gabin CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
GRIMAUD Gaëlle CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU
MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

MUSUAMBA TSHINANU Flora

PHARMACOLOGIE

PASCAUD Patricia
CERAMIQUES

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien (01.10.2016 au 31.08.2018)

PHARMACOLOGIE

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2018)

PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017-1^{er} janvier 2019)

A mes parents,

Remerciements

A mon jury

Je tiens à remercier chaque membre du jury d'avoir accepté de participer à ma thèse :

La Présidente du jury, Pr Marylène Viana, qui honore ma thèse en la présidant.

Dr Dominique Clédat, d'avoir accepté d'être La Directrice de cette thèse, d'y avoir consacré du temps et de m'avoir aidée.

Les jurys Dr Jean-Philippe Basly pour m'avoir également montré durant un stage le monde de la Recherche.

Le jury, Dr Karine Beaubrun-Giry, pour m'avoir durant ma 5^{ème} année de Pharmacie fait mettre la main à la pâte dans la fabrication de comprimés, de crèmes, émulsions... Ce remerciement est également adressé au Pr Marylène Viana.

Le jury, Pr Arlette Baillet-Guffroy, qui m'a donné la chance de trouver mon chemin et ma voie professionnelle. Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir laissé finir mes dernières années estudiantines.

A ma famille

Je tiens à remercier infiniment ma famille mes parents, ma sœur, mon frère, ma tante et mon oncle, mes cousines, mon cousin et leurs petites familles. Je remercie également toute ma famille en dehors du territoire français. Vous m'avez beaucoup apporté durant ma vie, notamment les valeurs de la famille qui sont si importantes.

A mes parents AZIM Sajia et AZIM Abdul. Dire tout ce que vous m'avez apporté dans ma vie, mon caractère, ma personnalité, mon éducation nécessiterait d'écrire à nouveau une thèse. Je vous la dédie car c'est pour vous que je l'ai écrite pour vous montrer que tous les combats que vous avez menés et que vos efforts ne sont pas vains.

A ma sœur Myriam AZIM et mon frère Romain AZIM, à toutes ses disputes, ses fous rires, ses larmes et j'en passe, on s'est vu grandir et maintenant on se voit vieillir.

A la famille Ziaï, ma deuxième famille, qui m'ont vu au premier jour de ma vie et qui depuis nous avons beaucoup partagé de choses.

A mon amour

A cet homme Maxime Rezé qui me supporte depuis qu'on s'est rencontré. L'amour, ce sentiment si compliqué à comprendre et à saisir. C'est un combat que nous devons mener chaque jour.

A mes amis

Je vous remercie tous d'avoir égayé ma vie que ce soit du collège, au lycée, à la faculté et maintenant dans ma vie professionnelle.

A ma bande de lycée : mon chou, ma petite Lys et ma Louloute que dire... tellement de choses... Je garde un si bon souvenir le lycée avec vous. Même avec la distance on ne s'oublie pas, notre relation n'a pas changé depuis qu'on s'est rencontré, on a vécu ensemble nos premiers jours du reste de notre vie et c'est pas fini.

A Lucie Boudet et Jérémie Magnaud, mes deux amis du banc de fac de la première année. Quelle année terrible mais on a survécu et maintenant vous êtes Docteur en Pharmacie et moi prochainement.

A mon âme sœur Sophie Filloux, j'ai su dès que je t'ai aperçue à cette soirée, que toi et moi nous nous entendrions. Pour résumer notre histoire : « Quelle vie ! »

A Adrien Maurel, Coralie Brottier, Etienne Léger, Marina Laurent, et Lauriane Dufrois, amis de mes années de pharmacie. Grâce à vous j'ai découvert le plaisir du vin et du fromage.

A Marine Gouget que j'ai rencontré le même jour où j'ai rencontré Maxime Rezé qui plus était également le jour de mon anniversaire. La vie parisienne n'aurait pas été la même sans toi.

Je remercie toutes ces personnes que je n'ai pas citées mais que j'ai rencontrées tout au long de mon parcours.

A mes collègues

J'aimerais remercier également mes anciens collègues Alex, Noémie, Fallon, Eric, Clémentine, Sébastien, Caroline, Véronique, Amélie et Yallini ma BFF. Travailler à vos côtés fut un plaisir. Clémentine tu m'as appris des valeurs professionnelles que j'appliquerai.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des figures

Figure 1 : Processus de l'élaboration d'une norme	21
Figure 2 : Les dépenses en R&D par les industries pharmaceutiques en Europe, Japon et Etats-Unis [12]	27
Figure 3 : Les enjeux économiques et stratégiques de la qualité [9].....	30
Figure 4: Schéma simplifié du contrôle qualité utilisant la qualité par Analyses	34
Figure 5 : Evolution au cours du temps de l'analyse chimique dans l'industrie du pneu [20]	38
Figure 6 : Les aires principales couvertes par le PAT [22].....	39
Figure 7 : Evolution du nombre de lots rappelé dont les effets sur le patient peuvent être mortels [25]	43
Figure 8 : Procédé de fabrication traditionnel versus le procédé de fabrication avec la démarche PAT [27]	44
Figure 9 : Mise en place du PAT dans le cycle de vie du médicament.....	45
Figure 10 : Les étapes principales afin de mettre en place le PAT [32].....	47
Figure 11 : Le principe du concept Six Sigma	50
Figure 12 : Le processus du management du risque durant le développement du procédé, de la stratégie de contrôle et l'amélioration continue [17].....	54
Figure 13 : Interaction entre les concepts ICH Q8(R2) /Q9 /Q10 et le cycle de vie du médicament [35].....	56
Figure 14 : Représentation de l'espace de conception, l'espace de connaissance et de l'espace de contrôle [17]	59
Figure 15 : Espace de conception d'une opération de séchage dépendant de la température et de la pression en fonction du temps	60
Figure 16 : Espace de conception représentant le chevauchement de deux CQA (friabilité et dissolution).....	60
Figure 17 : Relation entre les CMA et les CPP des matières entrantes des CQA des produits et matières sortantes dans une unité pharmaceutique	61
Figure 18 : Le rôle de la gestion du risque lors du développement et la production du médicament [47].....	61
Figure 19 : Le PAT un outil intégrant du QbD	63
Figure 20 : Les différentes structures de comprimés produits [49].....	67
Figure 21 : Les différentes techniques de spectroscopies selon la structure de la protéine [56]	75
Figure 22 : Utilisation des instruments PAT et des logiciels [57]	76
Figure 23 : Evolution du nombre de publications sur le PAT de 1993 à 2011 [59]	79
Figure 24 : L'industrie pharmaceutique porte un très grand intérêt à l'approche PAT [59]...	79
Figure 25 : L'utilisation du PAT dans cinq aires de production différentes de l'industrie pharmaceutique entre 2013 et 2014 [60].....	80
Figure 26 : L'utilisation du PAT dans cinq aires de production différentes de l'industrie pharmaceutique en 2015 [61].....	81
Figure 27 : Facilité à appliquer le PAT selon les unités d'opération biopharmaceutiques [55]	81
Figure 28 : Utilisation des instruments PAT [62]	82
Figure 29 : Répartition en pourcentage du déploiement des modèles empirique en fonction de la totalité des unités d'opérations réalisées dans l'industrie [62].....	83
Figure 30 : Le triangle du CTD	92

Liste des tableaux

Tableau 1 : Quelques exemples d'instituts de normalisation.....	20
Tableau 2 : Exemples d'instruments analytiques PAT associés à des unités d'opérations pharmaceutiques [24]	41
Tableau 3: Disposition des différents analyseurs ou détecteurs au niveau de la ligne de production [23].....	42
Tableau 4 : Comparaison de l'apport du PAT dans le Développement pharmaceutique versus dans la Production [30]	46
Tableau 5 : Liste des avantages de la mise en place du PAT [17] et [33].....	48
Tableau 6 : Analyses et critères d'acceptations selon les formes pharmaceutiques [48].....	66
Tableau 7 : Quelques exemples de capteurs dits PAT [29].....	68
Tableau 8 : Quelques exemples d'outil PAT pour le contrôle et la surveillance du procédé de cristallisation [29].....	68
Tableau 9 : Les différentes analyses réalisées sur les produits issus de la biotechnologies [54]	71
Tableau 10 : Quelques exemples d'instruments PAT appliqués à la fermentation microbienne [55]	72
Tableau 11 : Quelques exemples d'application d'outils PAT selon les variables considérées [55]	73
Tableau 12 : Avantages de l'utilisation de la spectroscopie Raman, Infrarouge et Proche Infrarouge [58]	77
Tableau 13 : Réponses et taux de réponse à la question : Quelles sont les raisons qui vous ont empêché de mettre en place la méthode du PAT et QbD [63].....	84

Liste des abréviations

ACP : Analyse en Composante Principale
AFNOR : Association Française de Normalisation
AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ASTM : *American Society for Testing and Material*
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CHO : Cellules Ovariennes d'Hamster Chinois
cGMP : *current Good Manufacturing Practices*
CLD : *Chord length distribution analysers*
CMA : *Critical Material Attributes*
CMC : *Chemical Manufacturing and Control*
CPP : *Critical Process Parameters*
CQA : *Critical Quality Attributes*
CTD : Common Technical Document
DS : Espace conception (*Design Space*)
EMA : Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency*)
FBRM : *Focused Beam Reflectance Measurement*
FDA : Food and Drug Administration
FTIR-ATR : Spéctroscopie Infrarouge à transformée de Fourier – Réflectance totale Atténuée
GMP : *Good Manufacturing Practices*
ICH : *International Conference of Harmonization*
ISO : Organisation Internationale de Normalisation (*International Standard Organisation*)
LIBS : Spectroscopie sur plasma induit par laser (*Laser-induced breakdown spectroscopy*)
MS : Spectrométrie de Masse (*Mass Spectrometry*)
MVDA : Analyse Multivariée des données (*Multivariate Data Analysis*)
NIR : *Near InfraRed*
OMS : Organisation mondiale de la Santé
PAC : Process Analytical Chemistry
PAS : Spectroscopie photoacoustique (*Photoacoustic spectroscopy*)
PAT : *Process Analytical Technology*
PLS : Régression des moindres carrés partiels (PLS) (*Partial least square regression*)
PIR : Proche InfraRouge
QTPP : *Quality Target Product Profile*
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
R&D : Recherche et Développement
SLS : Diffusion Statique de la lumière (*Static Light Scattering*)
SMQ : Système de Management de la Qualité
SPC : *Statistical Process Control*

Table des matières

Liste des enseignants	4
Remerciements	8
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations.....	13
Introduction	17
Partie I : Les enjeux de la normalisation	18
1. Qu'est-ce qu'une norme ?.....	19
1.1 Selon le dictionnaire du Larousse	19
1.2 Selon l'Union Européenne et l'Organisation internationale de normalisation ...	19
2. Le rôle des normes.....	20
3. Les acteurs de l'élaboration des normes	20
4. La mise aux normes.....	21
5. La norme versus la réglementation	22
6. La normalisation de la qualité.....	22
6.1 La qualité : une préoccupation de toujours	22
6.2 Les normes de l'Organisation Internationale de Normalisation.....	23
Partie II : Le concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	25
1. Le médicament : un produit de consommation pas comme les autres.....	26
2. L'industrie pharmaceutique.....	26
3. Les référentiels de la qualité de l'industrie pharmaceutique	28
3.1 Les référentiels « obligatoires »	28
3.2 Les référentiels « non obligatoires »	29
4. La qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	30
4.1 Les enjeux de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	30
4.2 La réglementation dans l'industrie pharmaceutique	30
5. L'importance du contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique	31
6. L'approche traditionnelle du contrôle qualité.....	32
6.1 Un procédé de fabrication figé	32
6.2 Les procédures d'analyses et les critères d'acceptation : les spécifications.....	33
6.3 La Qualité par les Analyses.....	34
Partie III : Le <i>Process Analytical Technology</i> vers une nouvelle démarche du contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique	36
1. L'origine du terme <i>Process Analytical Technology</i> (PAT).....	37
2. Les concepts généraux du PAT	38
2.1 La définition	38
2.2 Les objectifs	39
2.3 Les outils	41
2.4 Les enjeux	43
2.5 Le PAT dans l'industrie pharmaceutique.....	45

2.6	Les éléments de la mise en place.....	46
2.7	Les étapes de la mise en place de la méthode PAT.....	46
3.	Les bénéfices et les avantages.....	48
4.	Les inconvénients.....	49
5.	Mise en place d'une démarche « Lean Six Sigma »	49
Partir IV : Le <i>Process Analytical Technology</i> : un outil intégrant du <i>Quality by Design</i> . 51		
1.	La modernisation de l'approche qualité dans l'industrie pharmaceutique : la Qualité par la Conception.....	52
2.	Le contexte réglementaire du <i>Quality by Design</i> (QbD).....	52
2.1	L'initiative de la FDA, Food and Drug Administration.....	52
2.2	Les piliers réglementaires du <i>Quality by Design</i>	53
3.	Une flexibilité réglementaire apportée par l'approche du <i>Quality by Design</i>.....	56
4.	Les éléments du <i>Quality by Design</i>.....	57
4.1.1	Définir des objectifs : le <i>Quality Target Product Profile</i> (QTTP).....	57
4.1.2	Identifier les Attributs Qualité Critiques (Critical Quality Attributs : CQA)	57
4.1.3	La conception et la compréhension du produit : les Attributs Critiques Matière	58
4.1.4	La conception et la compréhension du procédé de fabrication : les Paramètres Critiques Procédé	59
4.1.5	L'espace de conception (DS)	59
5.	Les outils de la Qualité par la conception	61
5.1	L'évaluation du risque.....	61
5.2	Les plans d'expériences (<i>Design of Experiment</i>).....	62
5.3	Le PAT	62
6.	La stratégie de contrôle.....	64
Partie V : L'application du PAT dans les industries pharmaceutiques et biotechnologiques 65		
1.	L'application du PAT dans les industries pharmaceutiques et de biotechnologies . 66	
1.1	L'industrie pharmaceutique.....	66
1.1.1	Les différentes analyses de contrôle réalisées dans l'industrie pharmaceutique	66
1.2	Le PAT lors de la production des comprimés	67
1.2.1	L'étape de cristallisation	67
1.2.2	L'étape d'enrobage d'un film.....	69
1.3	Les industries de biotechnologie	70
1.3.1	Les différentes analyses de contrôle réalisées dans l'industrie biotechnologie .	70
1.4	L'application du PAT dans les industries de biotechnologie.....	71
1.4.1	L'application du PAT lors de la fermentation microbienne (Upstream Process)	72
1.4.2	L'application du PAT lors de la culture des cellules de mammifères (Upstream Process)	73
1.4.3	L'application du PAT lors du Downstream Process	74

2. Le marché des instruments analytiques utilisés dans l'application du PAT	76
3. Le bilan de l'utilisation de l'approche PAT	78
3.1 Une vue globale.....	78
3.2 Le PAT dans le monde de l'industrie pharmaceutique	80
3.3 Le PAT dans le monde de l'industrie de biotechnologie	81
3.4 Le bilan de l'état actuel de l'application des instruments analytiques dans l'industrie pharmaceutique.....	82
3.5 Les limites de l'application du PAT.....	83
4. Vers une future réglementation du PAT ?.....	84
4.1 La Food and Drug Administration	84
4.2 L'agence Européenne des médicaments (EMA)	85
4.3 Les monographies de la Pharmacopée Européenne révisées	86
4.4 La société américaine pour les essais et matériaux (ASTM)	87
Conclusion.....	88
Annexes	89
Annexe 1 : Le cycle de vie d'un médicament [13]	90
Annexe 2 : L'Autorisation de Mise sur le Marché.....	91
Annexe 3: Les différentes opérations des différentes préparations pharmaceutiques [64]	93
Annexe 4 : Exemple d'un procédé de fabrication de comprimés et les contrôles traditionnels [65]	94
Annexe 5 : Exemple d'application des différents outils PAT dans un procédé de fabrication de comprimés [30]	95
Annexe 6 : Les différentes activités des trois processus de la gestion de la qualité et de la finance [66]	96
Bibliographie.....	97
Serment De Galien	103

Introduction

Les procédés de fabrication des industries pharmaceutiques sont désuets et les équipements vieux. Le nombre de rappels de lots et de pénurie de médicaments a ont augmenté durant ces dernières années. Les procédés de production sont complexes et les variations d'opérations sont à l'origine de la non-qualité, ce qui coûte cher à l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. En effet le médicament n'est pas un produit de consommation comme un autre. Il existe un enjeu de santé publique d'où l'importance de la normalisation et des standards de la qualité en plus de la législation stricte du médicament.

Les autorités réglementaires assistent à une diminution de l'innovation. Le procédé d'approbation des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché est long et coûteux pour l'industrie pharmaceutique. Une fois approuvé, le moindre changement dans le procédé de fabrication doit être soumis de nouveau aux autorités réglementaires. Tous ces éléments découragent les industriels d'innover et de réviser leurs techniques de fabrication. Mais en 2004, la Food and Drug Administration publie un guide sur la démarche du *Process Analytical Technology (PAT)*, soit en français la technologie analytique des procédés. La publication de ce guide a pour but d'améliorer la qualité et la performance des procédés. En parallèle, de nouveaux concepts sont nés tels que *Quality by Design*, l'espace de conception et la stratégie de contrôle. L'industrie pharmaceutique entre dans une nouvelle ère. Le PAT permet l'analyse du procédé en temps réel. Cette nouvelle approche peut être accomplie avec l'émergence des nouvelles techniques. L'application du PAT implique l'utilisation de techniques émergentes et d'outils afin de construire la qualité à partir du médicament. Le PAT aide à optimiser le temps et à réduire les coûts.

De nombreux articles et de nombreuses thèses comme celle de Garcia [1], Gendre [2], ont été publiés sur la mise en place du PAT. L'objectif de cette thèse est de déterminer si le PAT deviendra la nouvelle norme de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Dans un premier temps, une définition des enjeux de la normalisation puis du concept de la qualité sera réalisée. Dans un deuxième temps, les concepts généraux du PAT seront décrits. Dans un troisième temps, le *Quality by Design* sera détaillé pour montrer que le PAT est un outil intégrant de cette nouvelle démarche. Pour finir, la cinquième partie décrira l'application du PAT dans les industries pharmaceutiques et biotechnologiques.

Partie I : Les enjeux de la normalisation

« Le monde revient toujours à la norme. Le problème est de savoir à la norme de qui. »

Stanislaw Jerzy Lec (1909 - 1966)

1. Qu'est-ce qu'une norme ?

1.1 Selon le dictionnaire du Larousse

Le nom « norme » a plusieurs définitions :

- C'est une règle, un principe ou un critère au sein d'une société afin d'être conforme à la moyenne.
- C'est également un ensemble de règles de conduite ou de lois imposées à chaque individu et auxquelles il doit se conformer.
- Dans le contexte de l'industrie, ce sont des règles qui fixent des conditions de réalisation d'une opération, de l'exécution ou de l'élaboration d'un produit. Le but étant d'unifier leur emploi et d'assurer l'interchangeabilité.

Deux types fondamentaux de normes sont alors distingués :

- Les normes sociales : nécessaires à l'organisation de la cohésion d'un groupe.
- Les normes techniques : définissent les caractéristiques d'un produit.

Dans le contexte de cette thèse, ce sont les normes techniques appliquées dans le monde de l'industrie pharmaceutiques qui sont étudiées.

1.2 Selon l'Union Européenne et l'Organisation internationale de normalisation

Pour faciliter l'unification et la coordination au niveau international des normes industrielles, l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) a été créée en 1946.

Ces normes sont approuvées selon le processus de normalisation. La définition officielle de la norme donnée par le guide ISO/CEI 2 :2004 rejoint celle donnée par l'article 2 du règlement (UE) n°1025/2012 relatif à la normalisation au niveau européen [3]. La norme est un document de référence sur un sujet donné, approuvé par un organisme de normalisation. Ce document donne des spécifications techniques, des règles, des lignes directrices ou des recommandations pour une application répétée et continue pour assurer que les matériaux, produits, processus et services sont aptes à leur emploi. Elles sont établies de manière consensuelle et volontaire. Il existe plusieurs catégories de normes : nationales, européennes, internationales et harmonisés [3].

Une norme est donc établie par un organisme officiel reconnu et est accréditée par les états ou des institutions.

2. Le rôle des normes

Les normes permettent de garantir la qualité du produit, la protection contre la concurrence et de rationaliser les processus. L'objectif étant de proposer des spécifications qui simplifient, unifient la production. La norme apporte un langage commun et facilite la libre circulation des produits. Elles ont donc un enjeu économique pour les industries. Il existe plusieurs types de normes :

- Les normes fondamentales : concernent la terminologie, la métrologie, les sigles et les symboles,
- Les normes de spécification : déterminent les caractéristiques et les performances d'un produit et d'un service,
- Les normes d'organisation : définissent les fonctions de l'entreprise telles que le management de la qualité et le système qualité,
- Les normes d'analyses et d'essais : renseignent sur les tests à réaliser sur un produit ou un service avant sa sortie.

Leur application prouve que la fabrication du produit sera à un niveau de qualité, sécurité et de fiabilité pour le consommateur.

La mise en œuvre d'une norme ou la normalisation est une tendance à l'uniformisation et à la simplification du fonctionnement des entreprises. Elle vise à encourager le développement économique et l'innovation. En effet une norme n'est pas un texte fixe, une révision est effectuée tous les cinq ans. Elle permet la mise en place de nouvelles techniques en tenant en compte des progrès.

3. Les acteurs de l'élaboration des normes

Les normes peuvent être élaborées par des organismes internationaux, européens, nationaux ou régionaux de normalisation (Tableau 1).

Tableau 1 : Quelques exemples d'instituts de normalisation

Monde : ISO (International Standardization Organisation)		
Etats-Unis : ASTM (American Society for Testing and Material)		
Europe : CEN (Comité Européen de Normalisation)		
France : Afnor (Association Française de Normalisation)	Allemagne : DIN (Deutsches Institut für Normung)	Royaume-Uni : BSI (British Standard Institute)

Ces organismes de normalisation réunissent différents acteurs qui sont les parties intéressées pour l'établissement des normes :

- Les entreprises et les organisations professionnelles,
- Les instituts de recherche et les universités,
- Les consommateurs et leurs associations,
- Les gouvernements et autres autorités réglementaires [4].

L'élaboration d'une norme s'effectue en plusieurs stades principaux (Figure 1) :

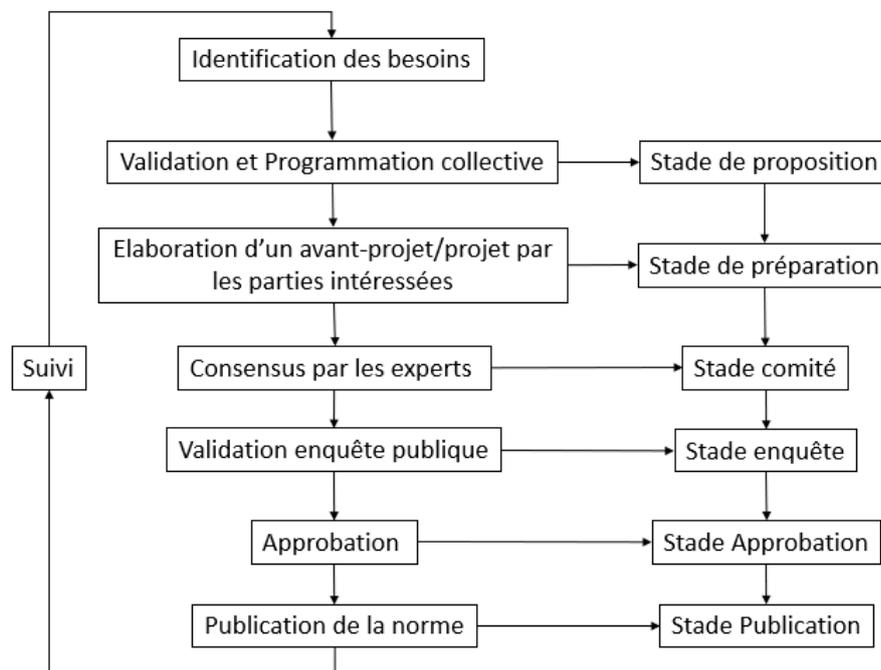


Figure 1 : Processus de l'élaboration d'une norme

La durée d'établissement d'une norme ISO est de trois ans et demi environ.

4. La mise aux normes

Pour qu'une industrie se mette aux normes, elle doit identifier les différents domaines de prescription du produit concerné. En parallèle, l'industriel doit rechercher et étudier les normes techniques correspondant aux marchés cibles. Après l'évaluation du projet de la normalisation, le produit est élaboré selon la norme nouvellement définie. Des modifications peuvent être apportées afin que la conformité soit respectée. L'industriel établit alors un

dossier d'homologation qui sera soumis à des contrôles. Pour finir les organismes ayant un pouvoir décisif peuvent accorder ou refuser la commercialisation du produit.

5. La norme versus la réglementation

Le respect des normes n'est pas obligatoire car elles sont sur la base du volontariat. Elles se distinguent des textes d'application obligatoire tels que les traités, les directives, les lois, les décrets, les règlements européens et bien d'autres. La réglementation est élaborée par les pouvoirs publics et les autorités administratives. Elle est imposée et est contraignante à l'inverse de la norme. Il y a donc une distinction entre les normes « réglementaires » et « non obligatoires ». Les normes peuvent être référencées dans des textes réglementaires et leur application sera donc reconnue comme preuve de respect de la réglementation (présomption de conformité). Parfois, exceptionnellement, elles sont rendues obligatoires par un arrêté signé.

Il existe donc une complémentarité entre la réglementation et la norme dont la finalité est de déterminer un cadre commun et d'harmoniser.

6. La normalisation de la qualité

6.1 La qualité : une préoccupation de toujours

La notion de la qualité existe depuis toujours. L'Homme préhistorique se souciait de la qualité de son outil, de son bon fonctionnement et de son efficacité. Les égyptiens de l'Antiquité de même que les artisans français au Moyen-âge se devaient de fournir un matériel de qualité. D'une part cela garantissait leur réputation et d'autre part leurs produits leur apportaient des bénéfices [5]. Au XVIIème siècle, Colbert (1619 – 1683) souligne l'importance d'avoir des services et des produits français de qualité supérieure car « *les étrangers trouveront avantage à se fournir en France et leur argent affluera dans les caisses du royaume* » [5].

Au travers du XXème siècle les gourous de la qualité comme Deming, Juran, Taguchi, Ishikawa ont fait évoluer la démarche qualité en développant des méthodes mais aussi la mentalité de l'entreprise. La qualité ne se résume plus à l'unique contrôle de la conformité du

produit, c'est devenu un concept global qui comprend à la fois les normes, les processus¹ et les Hommes. La démarche qualité n'est pas figée. Elle évolue en fonction des exigences du client et de la demande. Mais la non-qualité coûte cher car c'est un gaspillage tant au niveau des matières premières que du temps de travail de la main d'œuvre. Pour permettre une diminution du coût de la non-conformité, une maîtrise des techniques de production et une amélioration continue des procédés sont recommandées [6]. Avec le progrès, les techniques et les procédés sont plus complexes. La maîtrise de la qualité doit donc s'adapter à ces évolutions scientifiques et techniques. La qualité est importante pour les différentes raisons citées précédemment mais elle est de la plus haute importance pour les médicaments du point de vue de la santé publique. Le patient prenant les médicaments prescrits par le médecin ne connaît pas l'activité thérapeutique ni même les éventuels effets secondaires [7]. La sécurité du patient est exigée notamment lors de la fabrication de médicaments.

Actuellement, l'émergence des nouvelles technologies permet d'intégrer la qualité dès la conception du médicament. C'est l'approche du *Quality by Design* et du *Process Analytical Technology*. Depuis les années 2000, les autorités réglementaires proposent aux industries pharmaceutiques de moderniser leur approche de la qualité.

6.2 Les normes de l'Organisation Internationale de Normalisation

Cette organisation internationale est non gouvernementale, elle rassemble des experts de 162 pays. Ensemble ils établissent des normes au niveau mondial soutenant l'innovation et apportant des solutions. Les lignes directrices de ces normes sont décidées selon un consensus international qui regroupe les experts dans les domaines technique, industriel ou économique ainsi que des représentants d'agences gouvernementales, de milieux universitaires, de laboratoires ou d'organisation de consommateurs [8]. Les normes établissent des spécifications tant pour le produit que les services ou encore les systèmes. Elles assurent la qualité mais aussi la sécurité et l'efficacité de chaque composant, le respect de l'environnement et la fiabilité. Les exigences du monde économique sont prises en compte de même que les besoins de la société.

Les normes ISO impliquent des recommandations structurelles et organisationnelles. La série des normes ISO 9000 a été mise au point afin de veiller à ce que les entreprises

¹ Un processus selon la norme ISO 9000:2015 est un « ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté ».

possèdent des systèmes qualité pertinents. Elles définissent les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire des systèmes de management de la qualité (SMQ).

- **Les normes de la famille ISO 9000**

Ces normes constituent la base du management de la qualité et de l'amélioration continue. Elles présentent la démarche à adopter pour obtenir un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires. Dans l'industrie pharmaceutique c'est la série des normes ISO 9000 version 2015 Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire, décrivant les concepts fondamentaux et les principes du management de la qualité, qui est principalement appliquée [9].

La série des normes ISO 9000 proposent les lignes directrices et les outils pour que la qualité soit améliorée en continu. Elles spécifient sept principes de management de la qualité :

- 1) L'orientation client
- 2) Le leadership
- 3) L'implication du personnel
- 4) L'approche processus
- 5) L'amélioration
- 6) La prise de décision fondée sur des preuves
- 7) Le management des relations avec les parties intéressées

Les normes ICH spécifiques à l'industrie pharmaceutique contrairement aux normes ISO sont basées sur la norme ISO 9001. La norme ISO 9001:2015, Système de management de la qualité – Exigences, définit les critères pour un système de management. Elle est la seule norme de cette famille à être utilisée pour la certification. Plusieurs versions de 1987 à 2008, ont été élaborées et elle est orientée majoritairement vers la satisfaction du client [9].

Partie II : Le concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

« La qualité est l'affaire de tous. »

William Edward Deming (1900 – 1993)

1. Le médicament : un produit de consommation pas comme les autres

La définition du médicament donnée par le code de la Santé publique (article L.5111-1) est « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Le médicament est composé d'un principe actif et d'excipients qui sont des substances d'origine naturelle ou synthétique. Le principe actif a un effet curatif et/ou préventif. L'excipient a pour rôle de faciliter la fabrication et l'utilisation du médicament. A l'inverse du principe actif il n'a pas d'effet curatif et/ou préventif.

Cette définition montre que le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Il est donc réglementé différemment des autres produits. Sa prise n'est pas sans risque. En effet tous les médicaments ont des effets secondaires. Avant sa mise sur le marché, le rapport bénéfice/risque est mesuré car tout médicament est potentiellement aussi dangereux que bénéfique. Son action s'accompagne d'effets indésirables plus ou moins intenses et plus ou moins sévères. C'est la raison pour laquelle le médicament est soumis à une réglementation stricte.

C'est pourquoi le Code de la Santé Publique précise que la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution de médicaments sont réalisées dans un établissement pharmaceutique (article L5214-1). De plus il est mentionné (article L5124-3) que l'ouverture d'un établissement pharmaceutique doit avoir une autorisation dispensée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) [10].

2. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un établissement qui découvre, met au point, fabrique et distribue les médicaments pour un usage humain et animal.

Les activités de l'industrie pharmaceutique se divisent en plusieurs catégories : la recherche et le développement (R&D), la production, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) puis la commercialisation (Annexe 1).

L'étape du développement est constituée des essais pré-cliniques (tests sur les animaux) et des essais cliniques (tests sur l'être humain). Les essais cliniques sont composés de quatre phases :

- La phase 1 : c'est la phase précoce testée sur l'être humain. Suite à cette phase le profil pharmacologique, toxicologique et la dose maximale tolérée sont déterminés.
- La phase 2 : durant cette phase ce sont les personnes malades qui se verront administrer la molécule active. La dose optimale, c'est-à-dire la posologie est alors définie.
- La phase 3 : cette phase est une phase de comparaison. L'efficacité du nouveau médicament est comparée avec les traitements de référence ou un placebo. La phase 3 permet également le développement au niveau industriel.
- La phase 4 : c'est la phase de pharmacovigilance qui se déroule après la commercialisation du médicament soit après que l'AMM ait été approuvée [11].

La mise au point d'un médicament peut prendre dix à quinze ans. Les coûts liés à la R&D des nouvelles molécules peuvent atteindre des millions voire des milliards de dollars (Figure 2). De plus, l'étape R&D est une phase risquée car sur 10 000 molécules seulement 1 seule deviendra un médicament commercialisé.



Figure 2 : Les dépenses en R&D par les industries pharmaceutiques en Europe, Japon et Etats-Unis [12]

Chaque étape du cycle du médicament, de la conception à leur rappel de lot, est réglementée [13]. Ne pouvant avoir une législation unique, chaque étape est soumise à des textes adaptés (Annexe 1). Les Bonnes Pratiques Cliniques et les Bonnes Pratiques de Laboratoire sont appliquées lors des phases cliniques. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et

les Bonnes Pratiques de Distribution sont les référentiels adressés lors des étapes de production et de commercialisation [13]. Les instances réglementaires imposent des textes afin de garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient.

3. Les référentiels de la qualité de l'industrie pharmaceutique

3.1 Les référentiels « obligatoires »

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont des règles strictes qui déterminent des standards de la qualité pour l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme étant « *un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché* ». Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Le principe de base des BPF est que la qualité doit être intégrée au produit et qu'elle ne doit pas être testée seulement sur un produit fini [14]. L'objectif est de démontrer l'homogénéité intra et inter-lot, la reproductibilité et la traçabilité des produits [15]. L'OMS affirme que respecter les BPF permet de diminuer les coûts de la production car le nombre de lots de non-qualité est diminué. En France, les BPF sont l'équivalent des *current Good Manufacturing Practices* (cGMP) américaines. Elles sont réglementées par le Code de la Santé Publique qui impose leur application aux industriels. Elles sont établies d'abord au niveau européen par les directives européennes.

- Les Pharmacopées

La Pharmacopée est un ouvrage officiel, réglementaire et obligatoire dans toutes les pharmacies et dans un pays déterminé. Les standards définis dans la Pharmacopée permettent des analyses indépendantes. Ces standards constituent des normes assurant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments [16]. Ces normes appuient les autorités réglementaires dans le contrôle de la qualité des substances pharmaceutiques, des produits finis et du matériel associé. Elles reflètent des spécifications approuvées par les instances réglementaires [16].

La Pharmacopée est un recueil dans lequel sont décrits la formule de constitution, la composition analytique, les constantes physiques, les principales propriétés chimiques utilisées pour l'identification et dans certains cas des médicaments composés. Ce recueil

inventorie les matières premières autorisées à entrer dans la composition du médicament, leurs critères de pureté. Les méthodes d'analyses et l'ensemble des critères assurant un contrôle de la qualité optimale, sont regroupés et publiés sous forme de monographies. Ces monographies font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée.

Les spécifications définies dans la Pharmacopée, déterminent la conformité des ingrédients du médicament et du produit fini et elles sont intégrées dans le dossier d'AMM [16].

3.2 Les référentiels « non obligatoires »

- Les normes ICH

En français, il s'agit de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. Elle a été créée en 1990 par les autorités réglementaires et des laboratoires pharmaceutiques provenant de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. C'est une initiative tripartite dont l'objectif est de déterminer des normes dans des pays où il existe une réglementation pharmaceutique qui comprend les principes d'homologation des médicaments, des laboratoires de contrôle et des certifications des BPF afin d'harmoniser la législation entre plusieurs pays et faciliter l'enregistrement de produits pharmaceutiques entre l'Europe, les États-Unis et le Japon. La finalité de la mise en place des lignes directrices est la même que l'assurance qualité et les BPF, c'est-à-dire garantir la sécurité du patient, l'efficacité du médicament et sa qualité. L'ICH est ainsi divisée en quatre grands thématiques : Qualité, Sécurité, Efficacité et Multidisciplinaire.

Ce sont des textes référentiels dits non-obligatoires mais ils permettent de prévenir la future réglementation. L'élaboration des normes ICH a tendance à suivre les technologies avant-gardistes. Les lignes directrices ICH Q9 et ICH Q10 ont déjà été intégrées dans le guide des BPF en France depuis 2014. Les BPF conseillent donc de gérer les risques qualité durant le processus de fabrication mais aussi d'installer un système de management de la qualité qui augmente l'obtention d'un médicament de qualité [5]. L'ICH Q8 (R2) apporte une nouvelle manière de concevoir la qualité qui est le *Quality by Design* et pourrait moderniser l'approche conventionnelle du contrôle qualité.

- Les normes ISO

Dans l'industrie, la famille des normes ISO 9000 est appliquée, notamment la norme 9001:2015.

4. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

4.1 Les enjeux de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

La qualité est une discipline et une compétence que doit acquérir l'industrie. Il faut maîtriser la qualité en détectant les problèmes, identifier les causes et les éliminer. Un produit est fabriqué en fonction des exigences du client afin qu'il en soit satisfait. Les enjeux de la qualité sont économiques car la non-qualité (correction des défauts) est plus onéreuse que la qualité en elle-même (Figure 3).

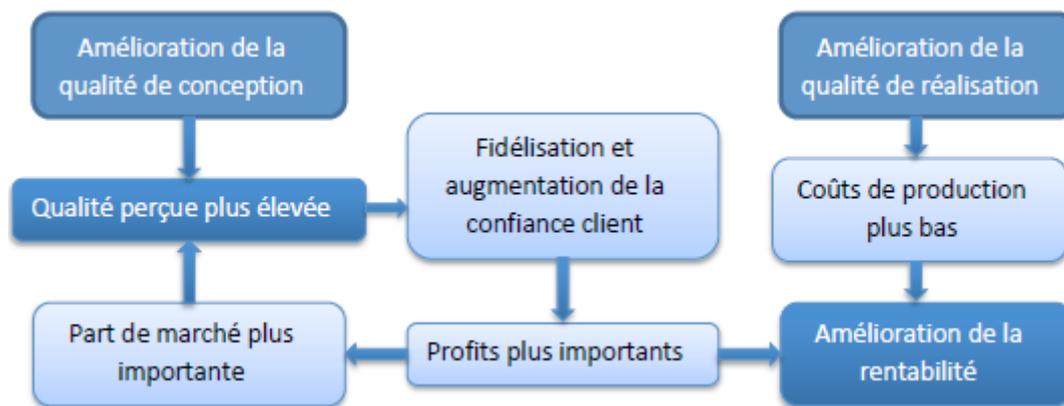


Figure 3 : Les enjeux économiques et stratégiques de la qualité [9]

L'enjeu de la qualité est aussi stratégique. Dans le cas des industries pharmaceutiques l'impact est plus grave. Un médicament de non-qualité auprès d'un patient peut engendrer de graves conséquences.

4.2 La réglementation dans l'industrie pharmaceutique

Plusieurs drames sanitaires, tels que celui du diéthylène glycol aux Etats-Unis ou du thalidomide dans le monde entier ont donné naissance aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en France et aux *Good Manufacturing Practices* (GMP) aux Etats-Unis. En Europe, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a été créée et l'Agence Nationale de Sécurité du

Médicament (ANSM) et des Produits de Santé (son ancien nom AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). En France, il y a également eu la mise en place de la directive 65/65/CEE qui donne naissance à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

Ces drames sanitaires que le monde a connus montrent qu'un médicament peut devenir une substance mortelle, ce qui montre l'importance de réglementer les médicaments, de les surveiller et de vérifier leur pureté. Cela explique également la volonté des autorités réglementaires à imposer et renforcer de manière stricte la législation du médicament.

L'objectif de ces exigences réglementaires est de garantir la sécurité du patient, d'assurer la qualité et l'efficacité du médicament.

Mais l'industrie pharmaceutique est soumise à une réglementation de plus en plus stricte et contraignante appliquée tout au long du cycle de vie du médicament.

5. L'importance du contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique

Un médicament de qualité doit posséder, selon le Comité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une efficacité et une innocuité correspondant à son usage attendu. Il doit être défini par l'industriel et être conforme aux spécifications tant au niveau identitaire, que de son activité, sa pureté et d'autres de ses caractéristiques. L'assurance de la qualité s'applique au moment de la sélection du principe actif thérapeutique, à sa conception en passant par son développement puis à sa fabrication en un médicament qui sera remis au patient.

L'assurance de la qualité est considérée comme une action préventive qui est différente du contrôle de la qualité car celui-ci identifie les erreurs déjà commises.

Le contrôle de la qualité joue un rôle important dans l'industrie pharmaceutique. Le contrôle défini dans l'ISO 9000 :2015 est « *une détermination de la conformité à des exigences spécifiées* ». Sous le terme de contrôle de la qualité se trouvent toutes les procédures qui assurent l'identité et la pureté des médicaments.

Le contrôle de la qualité d'un médicament indique si les caractéristiques de ce dernier sont conformes aux spécifications. En effet, ces caractéristiques ont pu évoluer de telle façon que l'innocuité et l'efficacité du médicament se sont altérées. C'est donc un ensemble d'activités permettant de savoir si les produits ou les services sont adéquats aux exigences réglementaires, du client, et du marché. Le laboratoire de contrôle détermine et décide de

l'acceptation, du rejet ou de la retouche d'un produit et/ou d'un service selon des spécifications prédéfinies par les instances réglementaires. En industrie pharmaceutique, le contrôle qualité s'applique à l'ensemble des propriétés et caractéristiques des matières premières, du principe actif, des produits intermédiaires et du produit fini, mais aussi au procédé de fabrication et aux méthodes analytiques de contrôle. L'entreprise doit développer une stratégie de la qualité qui soit organisée et performante afin d'obtenir la conformité du médicament à des exigences réglementaires. Le contrôle qualité est défini dans les BPF. Il est régi par les Pharmacopées nationales et internationales [17], les spécifications réglementaires ainsi que l'AMM.

6. L'approche traditionnelle du contrôle qualité

6.1 Un procédé de fabrication figé

Depuis des années la production en industrie pharmaceutique est une production dite par lot. Dans ces lots des échantillons représentatifs sont analysés afin de garantir la qualité des produits. De plus cette fabrication conventionnelle est réalisée selon un procédé figé et inflexible. Aucune modification dans le procédé de fabrication du médicament ne peut être faite tant que la demande par un dépôt d'un supplément auprès des autorités réglementaires n'est accepté. La FDA a reçu en 2005 et 2006 plus de 3 000 dépôts de suppléments par an [18]. La réglementation imposée a pour but d'obtenir un médicament efficace et de haute qualité mais elle ne permet pas l'innovation. La compréhension du procédé de fabrication n'est pas suffisante notamment lors du passage à la production industrielle ou lors d'opérations plus complexes. Pour finir, le temps de production est long.

Suite au contrôle du produit fini, si ces différents composés sont non conformes, ils sont alors mis au rebut et la cause de cette variation est recherchée mais sans réelle compréhension. Avec cette approche deux risques sont encourus, soit le lot complet est jeté alors que qu'il était conforme et seul l'échantillon était non-conforme, soit l'échantillon contrôlé a réussi les tests mais le lot entier est de basse qualité. Dans le deuxième cas, des rappels de lot peuvent survenir.

En conséquence, le fabricant connaîtra une perte continue des produits jusqu'à ce que la cause soit détectée et résolue ou lorsque les critères d'acceptation seront revus par les autorités réglementaires.

L'approche traditionnelle de la qualité ne lie pas les caractéristiques du produit fini aux paramètres du procédé de production [17], ce qui ne permet pas l'amélioration continue du procédé de fabrication. La garantie de la qualité des médicaments est définie par des analyses et des spécifications.

6.2 Les procédures d'analyses et les critères d'acceptation : les spécifications

Le développement, les contrôles en cours de procédés, les contrôles BPF (des installations appropriées, un procédé de fabrication validé, des procédures analytiques validées, analyses des matières premières, analyses des produits intermédiaires et de la stabilité) et les spécifications déterminent la qualité d'un médicament. Le terme spécification regroupe trois notions :

- Les analyses,
- Les procédures analytiques,
- Les critères d'acceptation (ce sont des limites, des gammes ou des mesures pertinentes d'acceptation des résultats issus des procédures analytiques)

Les spécifications sont des standards de qualité critiques définis par le fabricant et approuvés par les autorités réglementaires [18]. Elles ont pour rôle d'assurer la qualité et l'uniformité du produit ainsi que du procédé de fabrication. Elles ciblent les caractéristiques qui assurent l'innocuité et l'efficacité de la substance pharmaceutique et du produit fini. Elles garantissent une production constante et des composés de haute qualité. Elles constituent un outil majeur de l'assurance de la qualité lors de la libération des nouveaux médicaments et sont utilisées lors du dossier d'AMM. Mais ces spécifications fixes sont la cause des rappels de lots ou des pénuries de médicaments.

Les opérations de contrôle effectuées sont celle définies dans l'AMM.

Si les excipients, les matières premières et les substances pharmaceutiques répondent aux spécifications réglementaires ou aux standards de la Pharmacopée, alors ils peuvent être utilisés à la production du médicament.

6.3 La Qualité par les Analyses

La qualité du produit est assurée par un nombre important d'analyses des matières premières, des excipients, des produits en cours de procédé et du produit fini (Figure 4).

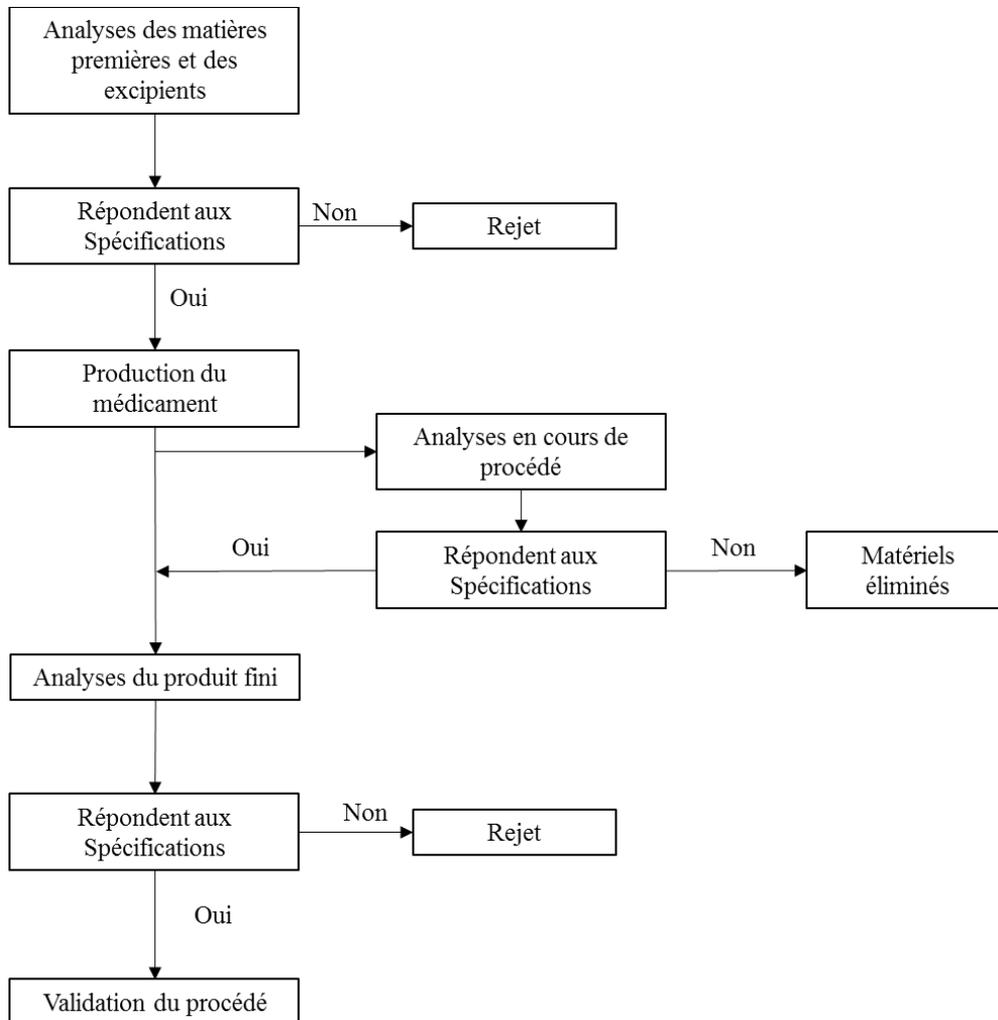


Figure 4: Schéma simplifié du contrôle qualité utilisant la qualité par Analyses

Dans l'introduction du Chapitre 6 des BPF, le contrôle de la qualité concerne :

- L'échantillonnage,
- L'établissement de spécifications et l'analyse,
- L'établissement des documents et des procédures de libération garantissant que les essais nécessaires et appropriés ont été effectués, que la qualité des matières premières et des articles de conditionnement est jugée satisfaisante.

Les méthodes d'analyses et les procédures dans une pharmacopée sont généralement des tests physico-chimiques et microbiologiques qui dépendent de la nature de la substance pharmaceutique ou du produit. Elles permettent d'établir les différents aspects de la qualité (pureté, concentration, et identité). Chaque méthode analytique présente dans la Pharmacopée doit être robuste, fiable, précise, sensible et spécifique. Le matériel et les instruments doivent être accessibles et facilement disponibles. Les techniques analytiques doivent se conformer aux exigences ICH des lignes directrices Q2 (R2).

Cette approche de l'analyse off-line demande de mettre en quarantaine les échantillons en attendant d'obtenir les résultats pendant plusieurs jours. Cela demande également d'avoir un délai de transfert des échantillons à analyser. L'approche traditionnelle ne prend pas en compte le risque encouru par le patient. L'effet du médicament est considéré comme équivalent pour chaque consommateur. Cette approche ne tient pas compte du changement à l'échelle de production, les spécifications sont déterminées à partir de données générées durant la phase de développement. La stratégie de contrôle repose sur un échantillonnage sur l'analyse des produits intermédiaires et finis. Les contrôles sont fixes et empêchent ainsi une amélioration continue du procédé. C'est pourquoi la FDA a la volonté de moderniser la production pharmaceutique. Le *Process Analytical Technology* est l'élément clé de cette nouvelle approche.

Partie III : Le *Process Analytical Technology* vers une nouvelle démarche du contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique

« *On ne connaît bien une science que lorsqu'on en connaît l'histoire.* »

Auguste Comte (1798 – 1857)

Les procédés pharmaceutiques sont complexes. Le moindre changement de l'équipement, de l'environnement, de matières premières ou une variation lors d'une opération peuvent potentiellement affecter le médicament. Le taux de retraitements ou de rebuts dans une industrie pharmaceutique est de 50%. Un produit peut être stocké durant 40 à 60 jours. La capacité de l'usine serait exploitée seulement de 40 à 50%. Pour finir, le temps de cycle moyen est de l'ordre de 30 à 90 jours. Contrôler les procédés comme il était fait par les autres industries pétrochimiques, chimiques, agroalimentaires et bien d'autres permettrait aux industries pharmaceutiques de relever certains défis et d'améliorer leur efficacité.

1. L'origine du terme *Process Analytical Technology* (PAT)

Le concept du *Process Analytical Technology* n'est pas nouveau. Il existe depuis plusieurs décennies dans d'autres industries, mais sous le nom de *Process Analytical Chemistry* (PAC). En effet, le PAC est l'application des sciences analytiques pour surveiller et contrôler les procédés chimiques industriels en temps réel. La performance des procédés chimiques est ainsi optimisée en termes de capacité, de qualité, de coût, de constance et de réduction de rebut.

L'analyse, la surveillance et le contrôle du procédé existe depuis des décennies dans les industries pétrochimiques, chimiques, et des polymères [19]. Dès le début du XX^{ème} siècle, les industries pétrochimiques utilisaient la chromatographie en phase gazeuse pour réaliser des analyses en temps réel. Compte tenu des volumes traités dans l'industrie du pétrole et les raffineries, il est important de disposer d'informations fréquentes sur le pétrole et sur sa qualité durant le procédé de production. D'autres méthodes analytiques de surveillance sont exploitées comme la pH mètrie, la densimètrie, la spectromètrie proche infrarouge et infrarouge. De même dans l'industrie du pneu, une évolution de l'analyse chimique peut être observée des années 1950 à 1990 sur la figure 5 ci-dessous :

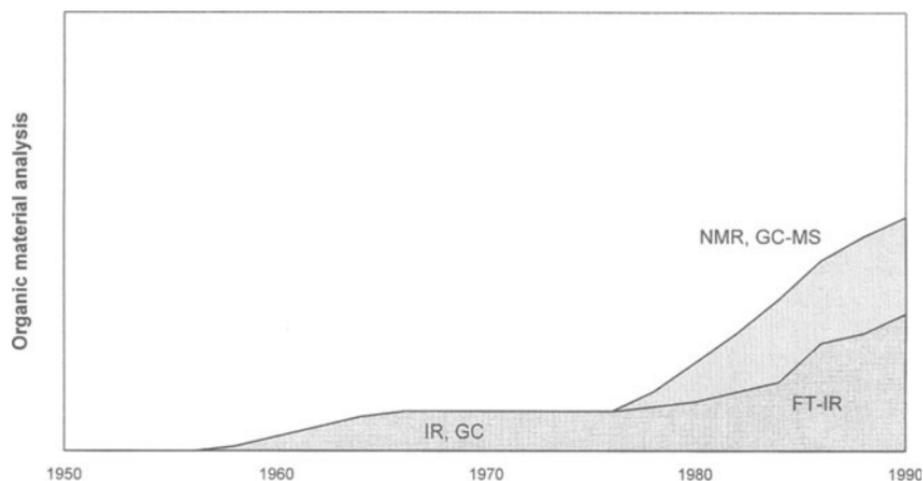


Figure 5 : Evolution au cours du temps de l'analyse chimique dans l'industrie du pneu² [20]

Chacune des méthodes utilisées donne des informations en temps réel. Le PAC est une combinaison de la chimie analytique, de l'ingénierie des procédés, de la chimie des procédés, des analyses de procédés et de l'analyse multivariée des données (étude statistique de l'effet de plusieurs variables). Le but est de collecter des données qualitatives et quantitatives du procédé chimique. Ces informations serviront à surveiller, contrôler et améliorer le procédé. Mais aussi, cela permet de sélectionner les produits de qualité de manière constante.

Le terme *Process Analytical Technology* n'est en réalité que l'évolution de celui du *Process Analytical Chemistry*. C'est l'application de la chimie analytique et de la chimie des procédés avec l'utilisation des outils multivariés pour comprendre le procédé [21].

2. Les concepts généraux du PAT

2.1 La définition

Le PAT peut être appréhendé sous plusieurs perspectives : mathématique, chimique mais aussi réglementaire, de production et d'ingénierie. Le PAT recouvre donc plusieurs aires différentes dans l'industrie pharmaceutique représentées dans la figure 6 ci-dessous :

² (IR : Infrarouge, GC : Chromatographie Gazeuse, FT-IR : Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier, NMR : Résonance Magnétique Nucléaire, GC-MS : Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse)

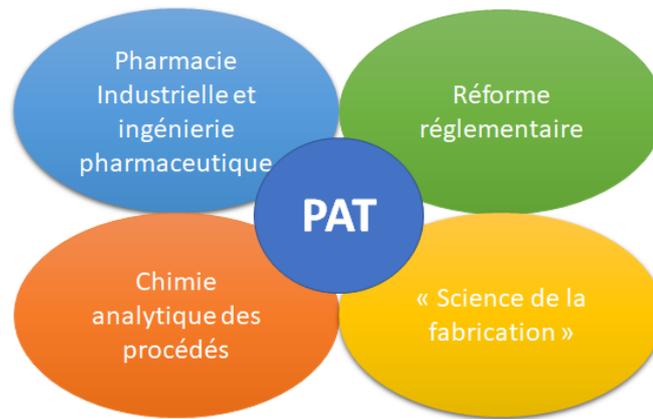


Figure 6 : Les aires principales couvertes par le PAT [22]

La FDA définit le PAT comme étant un système qui conçoit, analyse et contrôle le procédé de fabrication par l'analyse en temps réel des paramètres et des attributs critiques. Ce sont les matières premières, les matériaux en cours de procédé et les paramètres du procédé qui sont vérifiés pour assurer la qualité de produit final. Le terme « *analytical* » inclut les analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques et celles des risques [23] .

Le PAT est une approche dynamique et non statique comme la fabrication par lots. C'est l'apport de techniques qui permettent de détecter des variations (la température, le débit, la pression) qui ne le seraient pas avec la méthode conventionnelle. La mise en place du PAT demande l'installation de différentes technologies qui permettront de comprendre par une approche scientifique des variations chimiques, physiques et mécaniques du procédé de fabrication. Le système PAT n'est autre que le déploiement d'instruments d'analyses en temps réel, d'analyse du procédé de fabrication en continu et l'utilisation de modèle mathématique des CQA. C'est un système qui permet d'ajuster les paramètres du procédé par analyse et par une boucle de rétroaction [24] .

2.2 Les objectifs

L'objectif du PAT est de comprendre et de développer un procédé de fabrication dynamique. Des informations sur la qualité du produit sont fournies en temps réel. Pour atteindre cet objectif, la relation multifactorielle entre les variables environnementales, celles concernant le matériel et le procédé de fabrication doit être déterminée. Le PAT permet de détecter les sources critiques de variabilité puis de les identifier, les clarifier et les contrôler. Les attributs qualité du produit peuvent ainsi être prédits de manière précise et fiable. La

compréhension du procédé et son amélioration augmentent l'efficacité de la production des médicaments et des objectifs à long terme peuvent être envisagés :

- Réduction du temps du cycle de production,
- Prévention des rejets, rebuts et retraitements,
- Libération en temps réel,
- Augmentation de l'automatisation pour améliorer la sécurité des opérateurs et réduire les erreurs humaines,
- Perfectionnement de l'utilisation des énergies et des matériels, augmentation des capacités,
- Facilitation des procédés continus pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités [23] .

2.3 Les outils

Le tableau 2 ci-dessous liste les différentes possibilités d'instruments et de logiciels PAT pouvant être utilisés en fonction des différentes unités d'opérations pharmaceutiques.

Tableau 2 : Exemples d'instruments analytiques PAT associés à des unités d'opérations pharmaceutiques [24]³

Unités d'opération ou étapes de procédé	Instruments et logiciels
Matières Premières	NIR, Raman, Taille des particules
Surveillance des réactions	mid-IR, NIR, UV-visible
Cristallisation	mid-IR, NIR, Raman, FBRM, PVM
Séchage API	NIR
Micronisation	NIR
Granulation par voie humide	NIR, FBRM, PVM, Acoustiques, Imagerie des Particules
Réservoir de mélange	NIR, Raman, FBRM
Séchage par lit fluidisé	NIR
Mélange	NIR, Imagerie par NIR, Raman, LIF
Lubrification	NIR, LIBS
Compression	NIR, Raman, Imagerie par NIR, LIBS, TéraHertz, LIF
Encapsulation	NIR, LIBS, TéraHertz
Compression à cylindre	NIR, Capteurs de Pression, Taille des Particule
Hot Melt Extrusion	NIR, Raman, UV/Vis, Fluorescence
Séchage par pulvérisation	FBRM
Conditionnement	Réflectométrie
Adjuvants	Turbidité
Fermentation	Moyen-IR, NIR, Capteurs
Lyophilisation	NIR, Raman
Logiciels Chimométriques	SIMCA, Unscrambler, MATLAB
Integrated data network	Siemens SIPAT, SynTQ, ABB xPAT, Symbion
Méthodes de référence	HPLC, GC, Karl Fischer, LOD, Taille des Particules

Quatre catégories d'outils peuvent être différenciées. Le but est d'optimiser la formulation et les processus.

³ (NIR = Near Infrared; FBRM = Focused Beam Reflectance Measurement; PVM = Particle Vision Measurement; LIF = Laser Induced Fluorescence; LIBS = Laser Induced Breakdown Spectroscopy; LIF = Laser Induced Fluorescence; HPLC = High Performance Liquid Chromatography; GC = Gas Chromatography; LOD = Loss on Drying)

- **Les outils de conception, d'acquisition et d'analyse de données**

La compréhension scientifique de la relation multifactorielle des attributs qualité et des paramètres de procédé constitue le fondement de la conception du produit et du développement. Cela justifiera la flexibilité réglementaire et les changements post-approbation. Les outils utilisés sont des modèles de simulation de procédé ou des modèles statistiques tels que les plans d'expérience. C'est donc le domaine de la chimiométrie qui utilise les outils mathématiques et statistiques appliqués aux données chimiques. Les industries devront avoir des logiciels et du matériel informatique pour effectuer les calculs complexes de la chimiométrie.

- **Les outils de détection ou d'analyse de procédé**

Désormais certains instruments détectent ou analysent des attributs physiques, chimiques ou biologiques. Ils ne sont plus réduits à mesurer uniquement une variable telle que le pH, la température ou la pression. Ces outils peuvent être disposés à différents endroits de la ligne de production (Tableau 3)

Tableau 3: Disposition des différents analyseurs ou détecteurs au niveau de la ligne de production [23]

<i>At-line</i>	Analyseur proche de la ligne de production : l'échantillon est prélevé, isolé et analysé
<i>On-line</i>	Analyseur sur la ligne de production : l'échantillon est détourné de la ligne de production, analysé puis il peut être retourné dans la ligne de production
<i>In-line</i>	Analyseur inclus dans la ligne de production : l'échantillon n'est pas retiré de la ligne de production, les analyses sont non-invasives non destructives

Ces outils permettent un contrôle et une assurance de la qualité en temps réel.

- **Les outils de contrôle du procédé**

Les outils de surveillance et la stratégie de contrôle adoptée permettent de vérifier et de maintenir activement le procédé dans l'état désiré.

- Les outils de l'amélioration continue et de la gestion des connaissances

L'amélioration continue peut être réalisée après la collection et l'analyse de données tout au long du cycle de vie du médicament. Ces données constituent une base scientifique qui peut justifier les soumissions post-approbation et faciliter la communication avec les autorités réglementaires.

2.4 Les enjeux

L'augmentation du nombre de rappels de lots en 15 ans n'a cessé d'augmenter et a même explosé entre 2013 à 2015 (Figure 7). L'histogramme représenté dans la figure 7 ne prend en compte que les rappels de lots de la Classe I, c'est-à-dire que la consommation de ces médicaments causera de graves conséquences sur la santé. Cette non-qualité est due à des équipements devenus vieux ou des techniques de production désuètes. L'article de Yu L.X et Kopcha M. (2017) [25] souligne la nécessité de mettre en place l'approche du QbD et notamment des techniques analytiques émergentes telles que le PAT pour avoir une approche 6σ de la qualité.

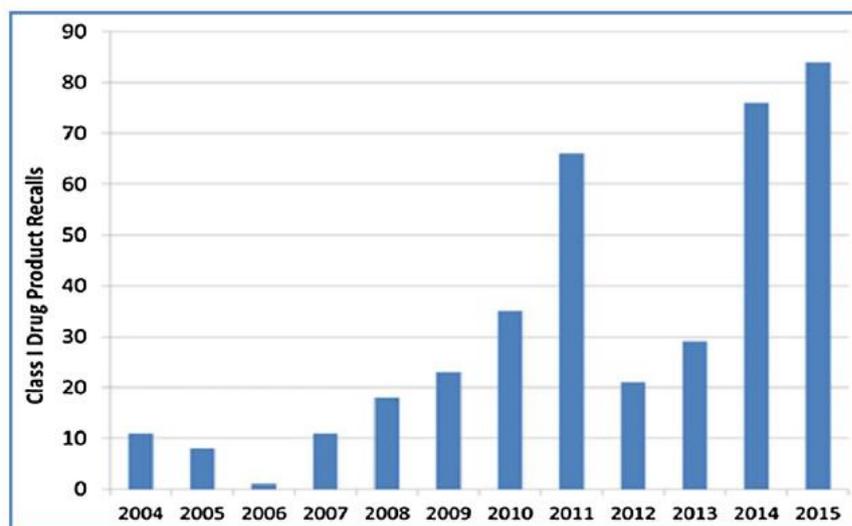


Figure 7 : Evolution du nombre de lots rappelé dont les effets sur le patient peuvent être mortels [25]

Un des autres enjeux majeurs du PAT est la réduction du coût de la non-qualité. Une industrie qui pratique la méthode 6σ (l'approche PAT et/ou le Lean Manufacturing), a un coût de la non-qualité s'élevant entre 1 à 3% de son coût de fabrication avec un rendement s'élevant à presque 100%. Tandis que dans l'industrie pharmaceutique qui pratique le $2,5\sigma$, le

rendement est entre 70% - 94% avec un coût de la non-qualité entre 20 à 35% du coût de la fabrication [26] . L'optimisation des procédés est donc nécessaire dans l'industrie pharmaceutique. L'utilisation d'instruments désuets serait la cause de 66% de perturbation de la production [25] . La production pharmaceutique reste largement une production par lots, peu efficace, peu comprise et peu contrôlée contrairement à d'autres entreprises (Figure 8) [25].

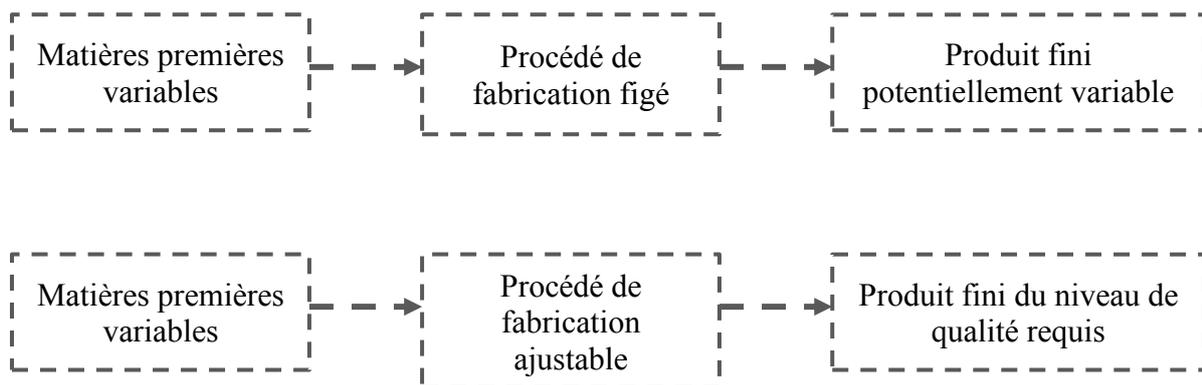


Figure 8 : Procédé de fabrication traditionnel versus le procédé de fabrication avec la démarche PAT [27]

La modernisation des procédés de fabrication pharmaceutique devient un objectif important, dont le but est d'apporter de l'agilité, de la flexibilité et de la robustesse à la production des médicaments (Figure 8) [28].

2.5 Le PAT dans l'industrie pharmaceutique

Le concept du PAT est large. Il peut être mis en place durant le développement pharmaceutique et/ou de la production (Figure 9).

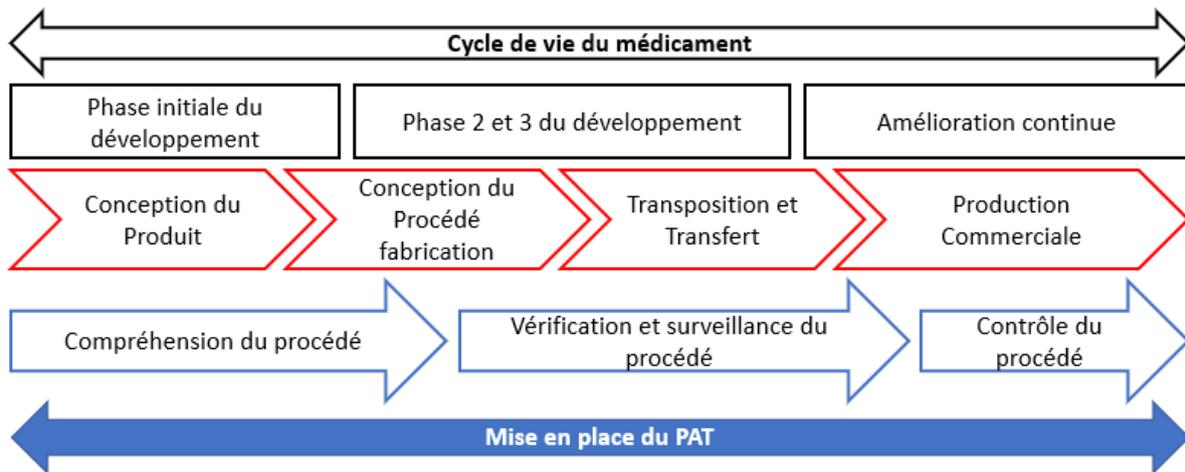


Figure 9 : Mise en place du PAT dans le cycle de vie du médicament

La mise en place du PAT dans le secteur de la R&D permet une amélioration des mécanismes et de la compréhension du procédé de fabrication. La modélisation à partir des données acquises permet de comprendre de manière approfondie et efficace le procédé de production. [29].

Les bénéfices apportés par le PAT durant la phase de transposition du laboratoire à la fabrication de lots industriels sont une vérification et un contrôle du procédé de fabrication. A cette étape le PAT peut être inclus dans la stratégie de l'atténuation du risque. En effet, la mise en échelle est une phase à risque dans la méthode traditionnelle.

L'application du PAT lors de la phase de production peut être divisée en deux catégories : il peut être utilisé comme un outil pour renforcer la robustesse du procédé de production, l'amélioration continue ou son utilisation sert de contrôle jusqu'à réduire ou remplacer les méthodes traditionnelles off-line.

Durant la phase de commercialisation, l'apport du PAT est la surveillance en temps réel. Le PAT permettrait de vérifier la performance du procédé de fabrication et s'il est maintenu à l'état désiré d'amélioration continue et de robustesse.

Le tableau 4 ci-dessous compare l'apport du PAT dans le développement analytique et dans la production.

Tableau 4 : Comparaison de l'apport du PAT dans le Développement pharmaceutique versus dans la Production [30]

	Développement	Production
Objectif global	Comprendre	Contrôle et Analyse des tendances
Technologie appropriée	Analyseurs à plusieurs composants	Analyseurs ciblés
Données	Multivariée	Univariée ou multivariée
Système qualité	Développement d'une méthode	BPF ou GMP
Expertise PAT	Conception de la méthode et du développement	Fonctionnement et Maintenance

2.6 Les éléments de la mise en place

La mise en place du PAT repose sur une approche du risque de la qualité et doit exploiter des systèmes validés et l'automatisation afin de contrôler et surveiller le procédé. Les différents éléments pris en compte durant la mise en place sont les suivants :

- Des instruments analytiques spécialisés,
- Des outils de modélisation chimiométrique pour prédire les CQA des données spectrales,
- Le développement de méthodes PAT,
- Des systèmes d'intégration qui peuvent contrôler le procédé ayant intégré une variété de logiciels et de matériels,
- La gestion des données PAT : le stockage des données spectrales, la gestion de la modélisation préalablement validée et la gestion des méthodes PAT validées,
- Le développement du procédé de la stratégie de contrôle,
- Obtenir l'approbation des autorités réglementaires [31].

2.7 Les étapes de la mise en place de la méthode PAT

Les différentes étapes de la mise en place sont illustrées dans la figure 10 ci-dessous. Ce processus d'identification, de vérification, d'analyse et de contrôle détermine l'approche PAT. L'objectif final est de comprendre le procédé de fabrication. Le guide publié par la FDA permet d'initier l'approche PAT, de réaliser sa mise en place et ensuite de l'évaluer [32]. Les

outils tels que les instruments, la chimiométrie seront alors intégrés au procédé de fabrication ainsi que la méthode de développement de l'approche PAT.

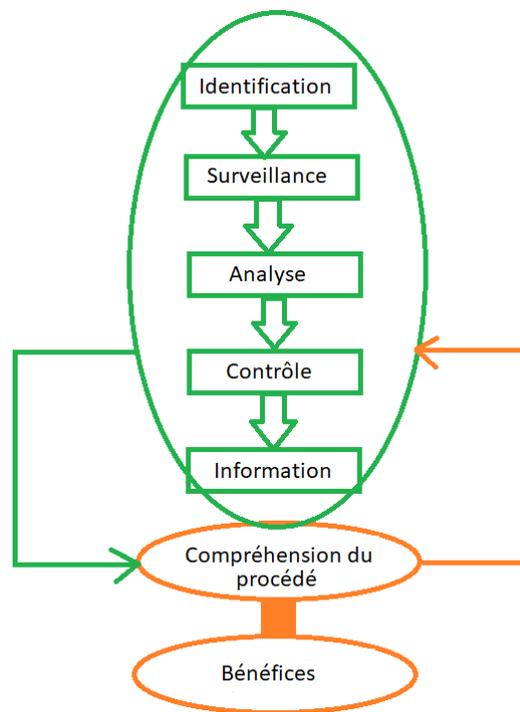


Figure 10 : Les étapes principales afin de mettre en place le PAT [32]

Une fois le procédé de fabrication compris, les industries pharmaceutiques et biotechnologiques pourront observer les bénéfices.

3. Les bénéfiques et les avantages

L'approche PAT présente certains avantages rassemblés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Liste des avantages de la mise en place du PAT [17] et [33]

Catégories	Avantages
Diminution des frais de fabrication	Réduction du temps de cycle. Réduction du temps de libération. Réduction du temps de préparation de l'échantillon. Possibilité d'analyse en continu. Contrôle des paramètres critiques en temps réel. Augmentation de la capacité de production.
Amélioration du contrôle de la qualité	Diminution de la variabilité de la qualité du produit. Diminution du nombre de lots problématiques. Amélioration du niveau de connaissance du procédé. Diminution des échantillons prélevés. Diminution des erreurs liées à l'échantillonnage Prévention des Rappels de lot Identification rapide des médicaments contrefaits Conformité aux exigences réglementaires
Impact positif sur la recherche et développement	Diminution du temps de développement requis pour introduire un produit sur le marché.
Diminution de l'impact environnemental	Réduction de l'impact environnemental. Diminution des déchets produits lors de la production.

Les bénéfiques apportés en comparaison avec l'approche traditionnelle sont nombreux : la qualité est assurée en temps réel, les produits sont juste du premier coup et une réduction des coûts peut être observée. La mesure en temps réel est plus avantageuse que l'analyse off-line. D'une part il n'y a pas de préparation d'échantillons et d'autre part les temps d'analyses sont rapides [29]. En effet le transfert d'échantillons du site de production au laboratoire est supprimé ainsi que les délais de transfert [34]. Les mesures « en ligne » donnent des indications de la progression des réactions ou la composition des composés à un temps donné et permettent une réduction des temps de cycle. L'approche du PAT et du contrôle en temps réel permet une réduction de variabilité entre produits, du nombre de lots rejetés, ainsi qu'une

réduction du gaspillage. L'uniformité et la reproductibilité entre lots sont augmentées. Pour terminer, un des avantages à prendre en considération est l'automatisation des analyses [33].

Les bénéfices de l'amélioration continue sont :

- Une diminution du coût car augmentation des expériences avec moins de matières,
- Le procédé de fabrication est déjà à l'échelle commerciale.

4. Les inconvénients

Un des inconvénients principaux du PAT est que cela génère une quantité importante de données et d'informations contrairement au contrôle en laboratoire traditionnel. Il faut donc pouvoir les stocker [35]. Il faut également avoir un personnel spécialisé et expert dans le domaine du PAT. Cela demande également des infrastructures pouvant accueillir tout le nécessaire à la mise en œuvre du PAT. Certains des instruments analytiques ne sont parfois pas adaptés pour le procédé considéré. La faible quantité de substances pharmaceutiques lors de l'étape du mélange génère un bruit de fond dans les spectres [36]. Il n'existe pas de bibliothèque des spectres complètes. Il faut avant de mettre en place les instruments PAT fournir une bibliothèque contenant les spectres de chaque composé chimique entrant dans la production du médicament. La mise en place du PAT demande aussi d'investir car le changement à un coût supplémentaire [1].

La mise en place du PAT demande de réaliser des efforts intensifs que ce soit au niveau humain ou financier. Le délai d'approbation des produits peut augmenter.

5. Mise en place d'une démarche « Lean Six Sigma »

La démarche PAT combine le « juste à temps », le contrôle statistique du procédé et l'initiative 6σ . Le. L'industrie pharmaceutique entre dans une nouvelle ère de la gestion de la qualité : le Lean « Six Sigma ». Lean « Six Sigma » est un mélange de Lean Manufacturing et de 6σ . Le concept du 6σ est représenté sur la figure 11 ci-contre.



Figure 11 : Le principe du concept Six Sigma

Le principe est de Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler (Figure 11). Le Lean Manufacturing consiste à se concentrer sur les exigences du client et réduire le gaspillage. Le but de la mise en place de la démarche Lean Six Sigma est de réduire les coûts des opérations, augmenter leur performance et atteindre une qualité de haut niveau.

L'organisation de l'industrie pharmaceutique est autour du procédé de production, et permet une maîtrise des variabilités. Le temps de cycle est réduit. En appliquant la démarche Six Sigma et Lean Manufacturing, les défauts seront réduits et l'efficacité de la production sera améliorée. Les tests sur le produit fini de production seront réduits.

Si l'industrie pharmaceutique applique la méthode Six Sigma, une économie de l'ordre du million de dollars peut être réalisée [37].

Partir IV : Le *Process Analytical Technology* : un outil intégrant du *Quality by Design*

« La difficulté n'est pas de comprendre les idées nouvelles, mais d'échapper aux idées
anciennes. »

John Maynard KEYNES (1883–1946)

1. La modernisation de l'approche qualité dans l'industrie pharmaceutique : la Qualité par la Conception

De nombreux dossiers d'AMM n'ont pas été acceptés par les autorités réglementaires. Les pressions réglementaires ont freiné les innovations pharmaceutiques. Les problèmes liés aux installations ou aux procédés de fabrication, et ceux dus à des contaminations sont à l'origine d'une qualité insuffisante [28].

Dans les années 2000, la FDA introduit la notion de la gestion du risque dans le cGMP du XXIème siècle. En France, c'est en 2014, que cette notion se trouve dans le guide des BPF. L'évaluation du risque implique l'introduction de nouvelles techniques et d'avoir une approche scientifique de la qualité.

En 2002, la FDA définit le *Quality by Design* (Qualité par la Conception) pour réduire les limites strictes des BPF. Ce nouveau concept vise à comprendre de manière approfondie les sources de variabilité, le procédé de fabrication et d'introduire le *Process Analytical Technology* (ou Technologie Analytique des Procédés). Dans l'approche traditionnelle, le développement pharmaceutique est empirique et ne prend en compte qu'une variable à la fois [38]. Alors que la nouvelle approche est systématique, scientifique et basée sur le risque. En conséquence, l'impact des paramètres affectants la qualité du produit fini est compris. L'ICH a publié des lignes directrices pour la mise en place du QbD, l'espace de conception et la libération en temps réel.

2. Le contexte réglementaire du *Quality by Design* (QbD)

2.1 L'initiative de la FDA, Food and Drug Administration

Depuis quelques années les avancées de la science, les systèmes du management de la qualité et la gestion du risque permettent aux fabricants de détecter, analyser, corriger et prévenir des problèmes et d'améliorer leur procédé de fabrication.

La FDA a publié un texte en septembre 2004, intitulé « *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach* ». Les objectifs de cette initiative sont :

- D'encourager l'adoption de nouvelles avancées technologiques par l'industrie pharmaceutique,

- De faciliter l'application des techniques modernes du management de la qualité incluant la mise en place des approches de systèmes de qualité,
- D'encourager la mise en place d'une gestion de risque,
- D'alléger les soumissions d'AMM.

Les industries pharmaceutiques, par cette approche, démontrent aux autorités réglementaires une meilleure compréhension scientifique et technique. Cela crée une approche plus flexible de la réglementation qui est un avantage considérable.

2.2 Les piliers réglementaires du *Quality by Design*

Pour harmoniser les recommandations au niveau international et standardiser la qualité, la FDA collabore avec l'ICH, *International Conference on Harmonization*. En 2003, ils créaient des groupes de travail pour développer un système de qualité pharmaceutique basé sur une approche scientifique et sur la gestion du risque. Les principes fondamentaux du concept du *Quality by Design* sont regroupés dans un ensemble de documents réglementaires tripartites.

- ICH Q8 (R2) « Développement pharmaceutique » [39]

L'ICH Q8 (R2) décrit les informations à fournir dans le module 3 (Qualité) du dossier de soumission au format CTD (Annexe 2). Dans une première partie, l'ICH Q8 (R2) expose les éléments devant être retrouvés dans la section 3.2.P.2 du CTD [35]. C'est l'opportunité de présenter dans cette section les connaissances acquises sur les facteurs influençant la qualité du produit par une approche scientifique et de la gestion du risque de la qualité [27]. Cette compréhension scientifique introduit la notion de l'espace de conception (*design space*). L'élaboration de la qualité doit être effectuée non pas sur le produit fini mais dès sa conception, ce qui introduit le principe du PAT. Dans la deuxième partie de l'ICH Q8 (R2) le principe, les éléments et les outils du QbD sont définis de manière plus approfondie. Les industriels auront donc une base solide pour réaliser le développement pharmaceutique et les informations à reporter dans le dossier d'AMM suivront un même modèle [39].

- ICH Q9 « Gestion du risque de la qualité » [40]

Ce document ICH Q9 propose l'harmonisation internationale de la maîtrise du risque [27]. Il décrit l'approche systématique du management du risque : évaluation, contrôle, communication et révision du risque (Figure 12).

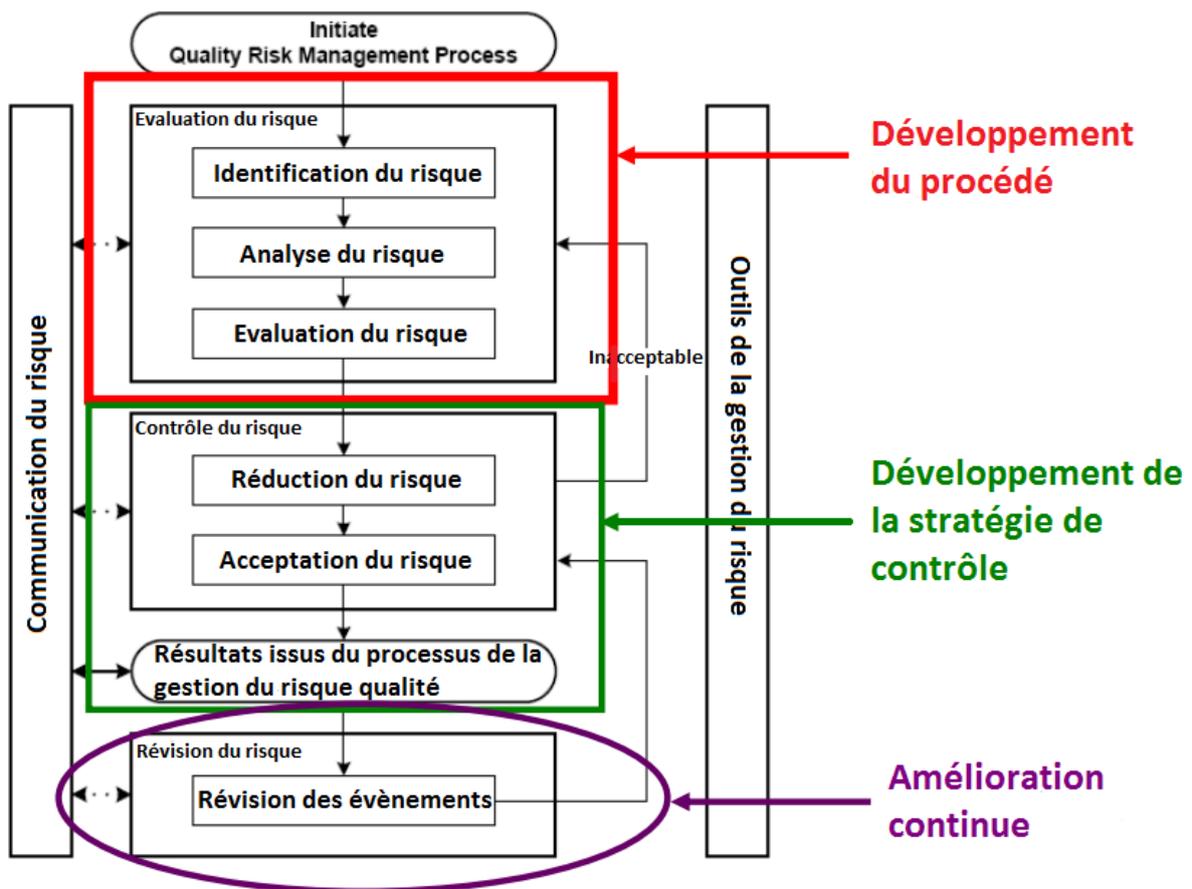


Figure 12 : Le processus du management du risque durant le développement du procédé, de la stratégie de contrôle et l'amélioration continue [17]

Les principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque de la qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et liée à la protection du patient
- Le système de gestion du risque qualité (les efforts fournis, les formalités et la documentation) doit être adapté au niveau du risque

La mise en place de la gestion du risque qualité augmente la confiance entre les industriels pharmaceutiques et les autorités réglementaires.

Les lignes directrices ICH Q9 donnent également des exemples d'outils pouvant être utilisés pour différentes activités, le procédé de fabrication, les inspections, la distribution, la révision de processus et d'autres encore.

La maîtrise du risque est une composante primordiale car elle garantit une identification et un contrôle du risque tout au long de la production du produit [35].

- **ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique » (2008)** [41]

Les recommandations ICH Q10 décrivent un système qualité basé sur les normes ISO et inclut la réglementation des BPF. Elles complètent les lignes directrices ICH Q8(R2) et ICH Q9. Ce document décrit un modèle global de système qualité efficace basé sur une approche scientifique et de gestion du risque pour les industries pharmaceutiques et les autorités réglementaires. Au travers de ces recommandations optionnelles, la mise en place de ce système tout au long du cycle de vie du médicament devrait favoriser l'amélioration continue, l'innovation, la disponibilité des médicaments et renforcer la relation entre développement pharmaceutique et production. Les objectifs sont :

- Assurer la réalisation du produit,
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise,
- Faciliter l'amélioration continue.

L'ICH Q10 encourage les industries à améliorer le procédé de fabrication pour ainsi réduire les variations importunes. En optimisant la robustesse et l'efficacité du procédé, la qualité du produit sera obtenue de manière constante [35]. En augmentant la performance du procédé, le coût des rejets et des retraitements sera diminué.

Ces documents réglementaires tripartites constituent les piliers du concept du *Quality by Design* défini dans l'ICH Q8(R2) (2009). L'application des lignes directrices ICH Q8 (R2), Q9 et Q10 aideront les industries pharmaceutiques à améliorer l'approche réglementaire basée sur le risque qualité et scientifique. La finalité est d'avoir un meilleur contrôle de la qualité du médicament en intégrant la gestion du risque tout au long de son cycle de vie [42]. Les différents concepts décrits dans les lignes directrices ICH Q8 (R2), Q9 et Q10 interagissent entre eux et le cycle de vie du médicament (Figure 13).

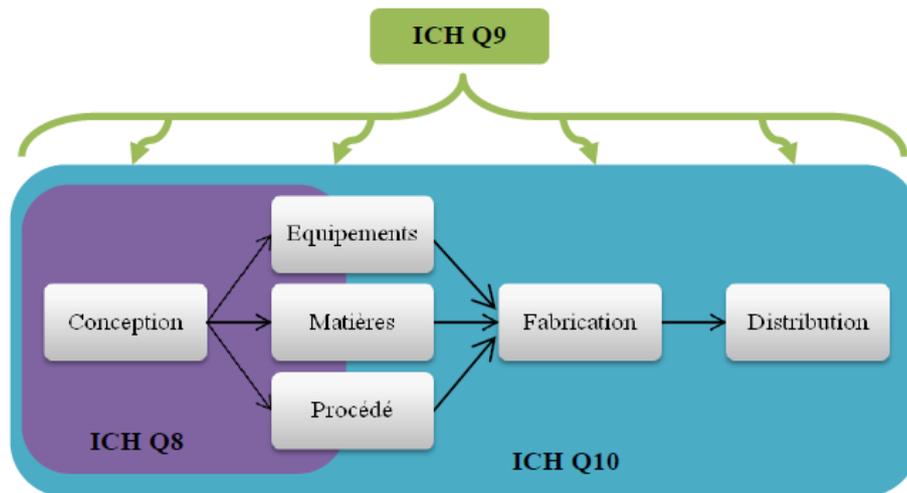


Figure 13 : Interaction entre les concepts ICH Q8(R2)/Q9/Q10 et le cycle de vie du médicament [35]

Les lignes directrices ICH Q8 (R2), Q9 et Q10 sont liés au GMP et l'implémentation du QbD et du PAT apporte plusieurs avantages.

3. Une flexibilité réglementaire apportée par l'approche du *Quality by Design*

Le QbD est une approche systématique de développement, basée sur la science et la gestion du risque de la qualité, qui commence avec des objectifs prédéfinis et nécessite de comprendre le produit et le procédé de fabrication et de contrôle. Cela signifie qu'il y a une conception et un développement de la formulation du produit et de son procédé de fabrication de façon à ce que le produit atteigne systématiquement à la fin de sa production la qualité qui lui a été prédéfinie [43].

Un fabricant peut aussi bien appliquer l'approche empirique ou systématique ou les deux lors du développement pharmaceutique. Mais selon l'ICH Q8 (R2), utiliser le *Quality by Design* facilitera l'obtention du produit de la qualité désirée. De plus les autorités réglementaires auront une meilleure compréhension de la stratégie choisie par l'industrie pharmaceutique. Le degré de flexibilité réglementaire dépendra de la pertinence et du niveau de connaissances scientifiques fourni dans le dossier de soumission. Quelques exemples de flexibilité réglementaire donnés par les lignes directrices ICH Q8 (R2) sont présentés ci-dessous :

- Les inspections et les révisions seraient moins rigides avec des décisions réglementaires basées sur l'approche du risque

- La mise en place d'un espace de conception approuvé faciliterait les améliorations du procédé de fabrication sans la nécessité d'une revue réglementaire complémentaire
- Les soumissions post-approbation seraient réduites
- Le contrôle en temps réel entraînerait une diminution des analyses de libération sur les produits finis

Pour mettre en place le concept du QbD, certaines étapes, éléments et outils doivent être pris en compte.

4. Les éléments du Quality by Design

4.1.1 Définir des objectifs : le *Quality Target Product Profile* (QTTP)

Le profil cible de la qualité du produit constitue la base du concept du *Quality by Design*. En effet, c'est l'élément qui détermine les « objectifs prédéfinis » mentionnés dans la définition du QbD. Le QTTP est le fondement de la stratégie de développement et de la conception du produit [43]. C'est un résumé du programme du développement du produit décrivant les objectifs à atteindre. C'est également un résumé prospectif des caractéristiques qualité que le produit fini doit posséder afin d'avoir l'effet thérapeutique recherché. La sécurité et l'efficacité du médicament à l'égard du patient est prise en compte [43]. Le QTTP renseigne sur :

- La forme pharmaceutique,
- Le conditionnement,
- Le mode d'administration,
- La concentration,
- Les caractéristiques pharmacocinétiques et les attributs l'influençant,
- Les attributs qualité critiques des médicaments.

4.1.2 Identifier les Attributs Qualité Critiques (Critical Quality Attributs : CQA)

L'identification des attributs qualité critiques est l'étape suivante. Ces attributs lorsqu'ils sont hors des limites d'acceptation sont jugés critiques s'il y a un impact grave sur le patient. La liste des CQA est établie durant l'étape QTTP et sur les connaissances acquises au préalable.

Ils sont définis dans l'ICH Q8 (R2) comme étant « *une propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique ou une caractéristique* » devant être contrôlée directement ou indirectement afin d'assurer la qualité du produit. C'est une propriété relative aux produits finis et aux intermédiaires de fabrication. Ces CQA doivent se trouver dans une gamme, des limites ou une distribution appropriée qui garantissent la qualité désirée du produit. En effet ils affectent directement la qualité du produit (la pureté, la concentration, la libération du principe actif et la stabilité) et le procédé de fabrication en aval. Quelques exemples de CQA :

- L'identité,
- La stérilité pour les formes parentérales,
- L'adhésion d'un patch transdermique,
- La distribution des tailles de particules,
- La pureté et les impuretés,
- La dissolution,
- L'uniformité de masse,
- Les solvants résiduels
- Des attributs physiques : couleur, forme, taille, odeur, friabilité... [44]

4.1.3 La conception et la compréhension du produit : les Attributs Critiques Matière

Les attributs critiques matière (en anglais *Critical Material Attributes* : CMA) sont les propriétés des matières entrant dans la fabrication du médicament : les excipients, les matériaux intermédiaires et les substances médicamenteuses. L'objectif est de comprendre et de produire un médicament robuste qui soit performant tout au long de son cycle de vie. Les éléments clés de cette phase sont :

- Une caractérisation physique, biologique et chimique des substances pharmaceutiques,
- L'identification, la sélection des excipients et la connaissance de la variabilité intrinsèque des excipients
- Les interactions entre les excipients et le médicament,
- L'identification des CMA des excipients et des substances pharmaceutiques [44]

Les excipients sont une grande source de variabilité. Une évaluation du risque est nécessaire.

4.1.4 La conception et la compréhension du procédé de fabrication : les Paramètres Critiques Procédé

Les paramètres Procédé sont les équipements, les réglages de l'équipement, les conditions des opérations telles que la température, la pression, le pH et les conditions environnementales comme l'humidité par exemple. Le paramètre est critique lorsque sa variabilité a un impact significatif sur les CQA. La robustesse du procédé est définie lorsque conjointement la capacité de ce procédé démontre une variabilité tolérable, une performance et une qualité acceptables [43].

4.1.5 L'espace de conception (DS)

Le *design space* (DS) ou l'espace de conception est conçu grâce aux plans d'expériences et aux connaissances préalables. C'est l'espace dans lequel les combinaisons et les interactions multidimensionnelles des variables entrantes (attributs matières premières) et des paramètres du procédé sont représentés. Les informations fournies par cet espace de conception assurent l'obtention de la qualité désirée [35].

L'espace de conception est compris dans l'espace de connaissance et il englobe l'espace de contrôle (Figure 14).

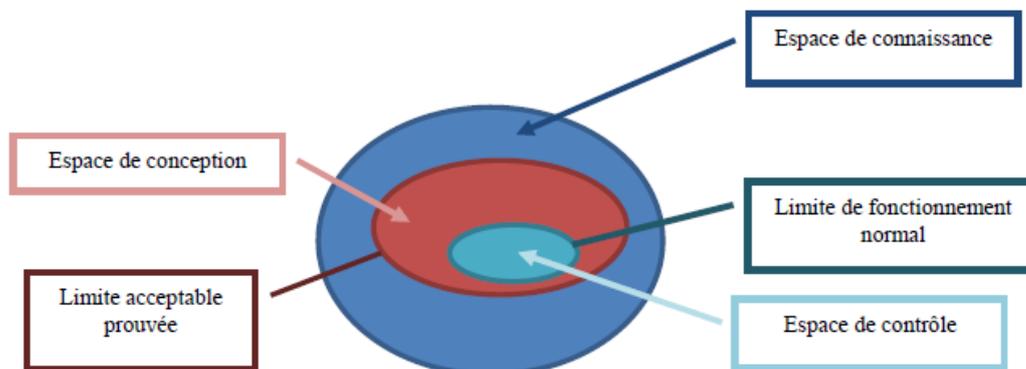


Figure 14 : Représentation de l'espace de conception, l'espace de connaissance et de l'espace de contrôle [17]

L'espace de conception définit des intervalles à l'intérieur desquels les CPP et les CMA devront être maintenus pour garantir les CQA désirés [17]. Ces limites déterminées à l'issue des résultats des plans d'expérience, sont appelées limites acceptables prouvées [17]. S'il y a des modifications de paramètres en dehors de l'espace de conception, alors ce changement de

procédé post-approbation devra être soumis aux autorités réglementaires. En revanche, les variations de paramètres au sein de l'espace de contrôle n'altéreront pas la qualité du produit et donc aucun changement de procédé ne sera à signaler [35].

L'espace de contrôle quant à lui détermine les limites inférieures et supérieures des CMA et des CPP entre lesquelles les paramètres et les attributs sont contrôlés en routine afin de garantir la reproductibilité. Si l'espace de contrôle est compris dans l'espace de conception et est plus petit alors le procédé de fabrication est robuste [18]. Les spécifications établies ne seront plus sujet à des révisions de dossier auprès des autorités réglementaires [45].

Un espace de conception peut être appliqué pour une ou de multiples opérations pharmaceutiques. Il peut avoir différentes représentations (Figures 15 et 16) :

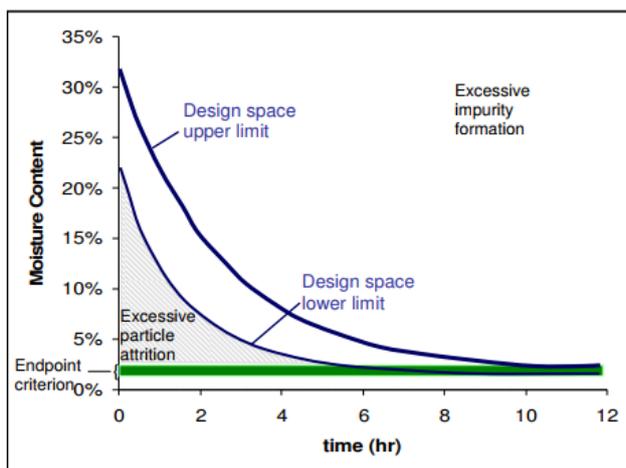


Figure 15 : Espace de conception d'une opération de séchage dépendant de la température et de la pression en fonction du temps

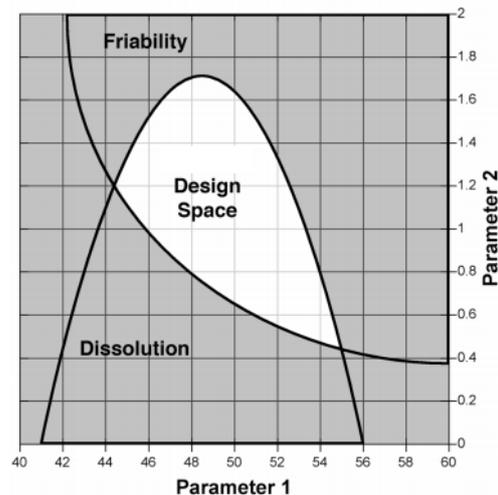


Figure 16 : Espace de conception représentant le chevauchement de deux CQA (friabilité et dissolution)

Une fois l'espace de conception défini, une stratégie de contrôle est mise en place afin de garantir que les paramètres et les attributs des matières premières restent dans les limites [46].

Chacun de ces éléments interagissent et sont liés entre eux. Pour mettre en évidence leur lien, il est important d'utiliser des outils spécifiques notamment le PAT. Le PAT permet la maîtrise de l'espace de conception en surveillant les attributs critiques tout au long du procédé de fabrication et des procédés chimiques.

5. Les outils de la Qualité par la conception

Les connaissances préalables sont un des outils du *Quality by Design* car cette nouvelle approche est basée sur deux composés :

- La science fondamentale pour la conception,
- La science de la production.

La compréhension du procédé de fabrication repose sur l'aptitude à lier les attributs critiques matière et les paramètres critiques procédé aux CQA des produits et/ou matières sortants (Figure 17).

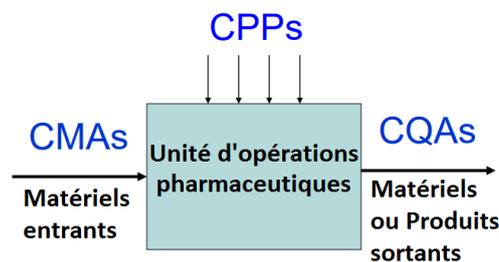


Figure 17 : Relation entre les CMA et les CPP des matières entrantes des CQA des produits et matières sortantes dans une unité pharmaceutique

5.1 L'évaluation du risque

La gestion du risque s'effectue à plusieurs niveaux (Figure 18) :

- Lors de la conception du produit et du procédé,
- Lors du développement,
- Pour la réduction continue des coûts commerciaux,
- Lors de l'amélioration continue du procédé.

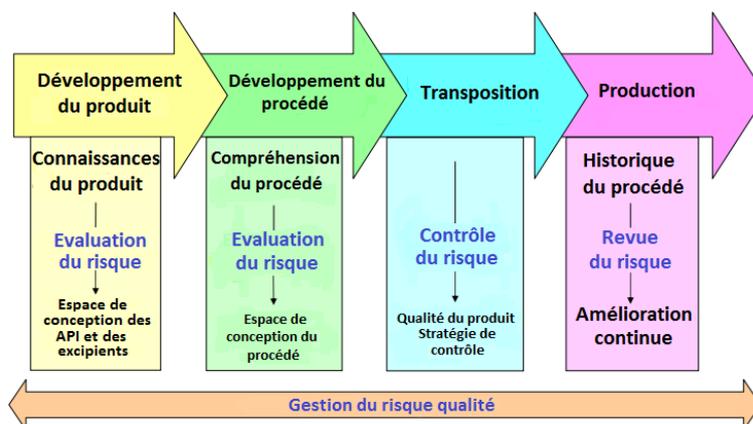


Figure 18 : Le rôle de la gestion du risque lors du développement et la production du médicament [47]

L'évaluation du risque dans le QbD intervient très tôt dans le développement. Elle :

- Identifie et priorise les CMA et les CPP ayant un impact sur la performance du produit et du procédé.
- Etablit un lien et une compréhension entre les matières premières, les paramètres du procédé et les CQA
- Etablit des gammes, des limites et une distribution de ces paramètres et attributs aux potentiels risques élevés.

Des outils statistiques ou des modèles sont utilisés pour caractériser le procédé.

5.2 Les plans d'expériences (*Design of Experiment*)

Les plans d'expériences donnent les informations nécessaires à l'exclusion ou l'intégration de certaines variables dans l'espace de conception et à son élaboration dans des conditions optimales. Cela permet d'optimiser les essais tout en réduisant les effets des facteurs selon une modélisation mathématique. Dans cette méthode, les facteurs sont les attributs des matières premières (la taille des particules) et les paramètres du procédé (la vitesse et le temps). Une série d'essais est alors organisée où des modifications de variables sont planifiées. Les effets des changements de chaque facteur sont évalués sur les CQA prédéfinis. La relation entre les matières premières, les paramètres du procédé et les produits intermédiaires et finis sont mis en évidence. Les résultats générés des plans d'expérience aident à obtenir des conditions optimales, les CMA et les CPP sont différenciés de ceux non critiques. L'existence d'interaction et de synergie entre les facteurs sont démontrés. De plus, le modèle expérimental est un modèle prédictif lors de la transposition industrielle [18] [41] [42] .

5.3 Le PAT

Le PAT est un outil important pour la mise en place du QbD (Figure 19).

L'ICH Q8 (R2) définit le PAT comme étant un système garantissant le maintien du procédé dans l'espace de conception établi. Le PAT fournit des informations sur les CPP, CQA et CMA et permet de détecter les variations en amont, ce que les analyses seules sur le produit fini ne permettent pas. La mesure et l'évaluation des attributs des matières premières et des paramètres du procédé par des méthodes analytiques directes ou indirectes peuvent servir de base pour la libération en temps réel du produit final. En combinaison avec les autres

analyses, les industriels démontrent que chaque lot est conforme aux attributs qualité. Les données collectées des lots de production peuvent ensuite contribuer à la validation du procédé [23]. Il est donc nécessaire que le développement, la production, l'assurance qualité et la gestion des connaissances doivent être coordonnés dans un système intégré. Pour finir, la meilleure compréhension du procédé de fabrication facilite la réglementation basée sur le risque et l'innovation [23].

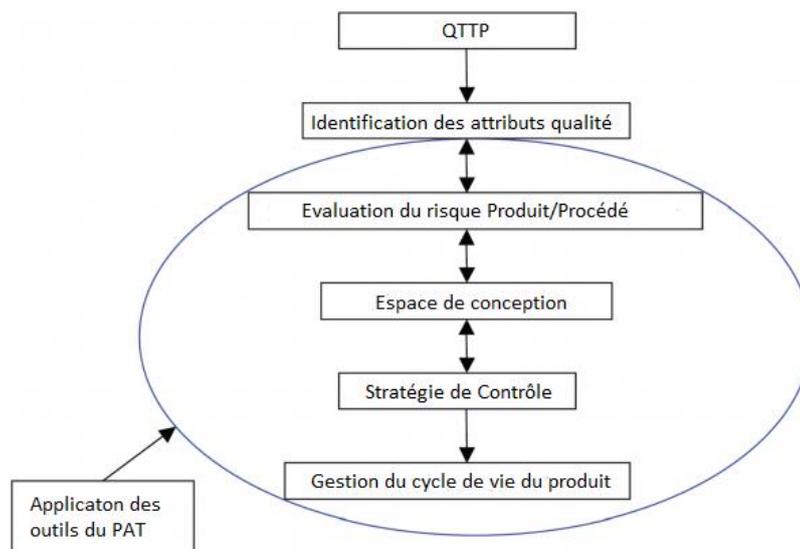


Figure 19 : Le PAT un outil intégrant du QbD

Le PAT fournit des outils d'acquisitions de données, d'analyses multivariées de données, des analyseurs de procédés modernes, de surveillance des paramètres du procédé. Il apporte également des outils de contrôle, d'amélioration continue. Le PAT permet une solide compréhension du procédé de fabrication et la relation entre les composés et les paramètres du procédé. Le principe du PAT est de générer des informations en temps réel afin de réduire les variations de procédé de fabrication [22].

6. La stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle est établie suite aux études du développement de la conception. Les contrôles sont basés sur le produit, la formulation, et la compréhension du procédé de fabrication. Ils devront inclure au minimum le contrôle des CQA afin d'assurer qu'ils se trouvent dans les limites appropriées pour obtenir le produit de qualité. Les sources de variations devront alors être identifiées, comprises et contrôlées. Les contrôles concernent :

- Les paramètres et les attributs des matières premières et des excipients,
- Les conditions d'opérations des équipements et des installations,
- Des contrôles en cours de procédé,
- Les spécifications des produits finis [44].

La stratégie de contrôle implique les CMA et les CPP, de chaque opération de la production qui ont une influence sur les CQA des produits pharmaceutiques. Avec l'approche du QbD, la meilleure compréhension de la performance du procédé justifie des approches alternatives telles que les analyses de libération en temps réel. Le PAT fait partie de la stratégie contrôle du QbD. L'ICH Q11 et la FDA introduisent le concept du PAT, *Process Analytical Technology* traduit en français par la Technologie Analytique des Procédés. L'utilisation de nouveaux outils tels que des techniques de contrôle dites automatiques surveillent en temps réel les CQA des produits finis. Une évolution de l'assurance de la qualité est observée en comparaison de la méthode traditionnelle (analyses des produits finis) [44]. Le PAT est un autre outil important afin de maîtriser le procédé de fabrication, de déterminer les sources de variations et de contrôler le procédé de fabrication.

Les objectifs du QbD est de réduire les variations et les médicaments de non-qualité. Lors du développement pharmaceutique en plus de la compréhension du produit et du procédé, une identification des sources de variabilité est également réalisée. La compréhension de ces sources de variations et de leur impact permet de diminuer les contrôles en amont et de minimiser ceux sur les produits finis. Ces alternatives pourraient diminuer les analyses en fin d'opération mais elles ne remplaceront pas celles imposées par les GMP.

Partie V : L'application du PAT dans les industries pharmaceutiques et biotechnologiques

« Le changement est la loi de la vie humaine, il ne faut pas en avoir peur. »
Jacques Chirac

1. L'application du PAT dans les industries pharmaceutiques et de biotechnologies

L'objectif principal du PAT est de fournir et d'informer en temps réel des paramètres qualité critiques. La surveillance des paramètres dans la méthode conventionnelle se réduit à la mesure du pH, de la pression, du débit, de la température et d'autres paramètres physiques [34], tandis que le PAT mesure les propriétés physico-chimiques at- et on-line. Des sondes sont placées stratégiquement au niveau des différentes unités d'opérations pharmaceutiques telles que le mélange, l'enrobage, le séchage et d'autres étapes.

1.1 L'industrie pharmaceutique

1.1.1 Les différentes analyses de contrôle réalisées dans l'industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, il existe plusieurs types de préparations médicamenteuses (ANNEXE 3). Selon la forme galénique, des analyses de contrôle différentes doivent être réalisées. Quelques exemples d'analyses traditionnelles sont listés dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 : Analyses et critères d'acceptations selon les formes pharmaceutiques [48]

Formes solides	Les formes liquides orales	Les formes parentérales
- Dissolution	- Uniformité de masse	- Uniformité de masse
- Désintégration	- pH	- pH
- Dureté/Friabilité	- Tolérance microbienne	- Stérilité
- Uniformité de masse	- Teneur de l'agent conservateur anti-microbien	- Endotoxines/Agents Pyrogènes
- Teneur en eau	- Teneur de l'agent anti-oxydant	- Particules fines
- Tolérance microbienne	- Analyse des extractibles (contenants et couvercles)	- Teneur en eau
	- Teneur en alcool	- Teneur de l'agent anti-microbien
	- Dissolution	- Teneur de l'agent anti-oxydant
	- Distribution de la taille des particules	- Analyse des extractibles (contenants et couvercles)
	- Redispersion pour les suspensions	- Analyse de la fonctionnalité du système
	- Propriétés rhéologiques	- Osmolarité
	- Temps de reconstitution (poudre)	- Distribution de la taille des particules
	- Teneur en eau	- Redispersion
		- Temps de reconstitution

1.2 Le PAT lors de la production des comprimés

La fabrication des comprimés dans l'industrie pharmaceutique est la forme solide la plus répandue. Il existe divers types de comprimés (Figure 20)

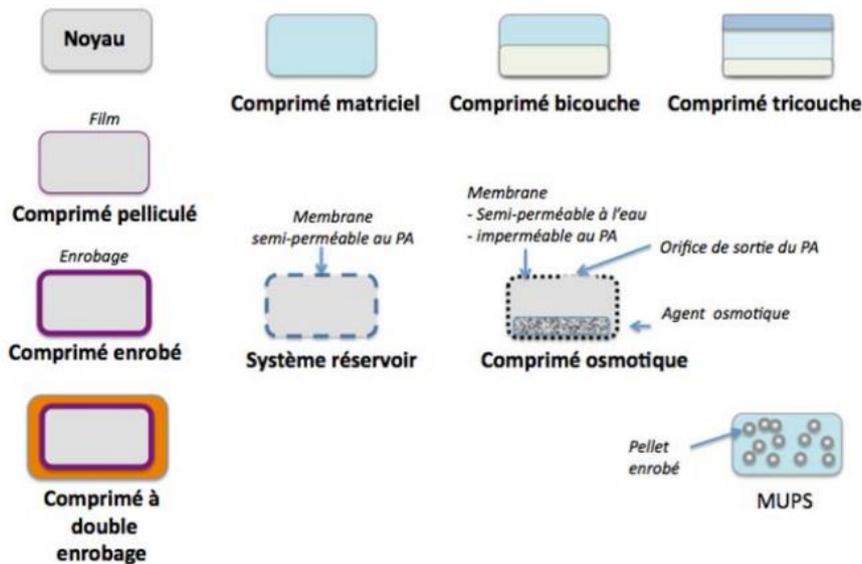


Figure 20 : Les différentes structures de comprimés produits [49]

Pour produire ces différentes structures, différentes techniques sont réalisées telles que la granulation par voie humide ou sèche, la cristallisation, l'enrobage, le séchage sur lit fluidisé ou dans une étuve. Chacune de ces unités d'opérations confèrent les propriétés physico-chimiques du comprimé. Certaines sont plus critiques que d'autres. Des analyses de contrôle à plusieurs étapes d'unités d'opérations pharmaceutiques précises sont réalisées (Annexe 4). L'annexe 5 représente une des différentes possibilités d'outil PAT pouvant être mis en place tout au long de la fabrication de comprimés.

1.2.1 L'étape de cristallisation

L'étape de cristallisation est, dans l'industrie pharmaceutique, la plus sensible, la plus critique et la moins comprise [50]. Les variables critiques de la cristallisation sont :

- La taille des particules,
- La forme des particules,
- Le polymorphisme [50],
- La distribution des tailles [51].

Ces variables ont un impact sur la biodisponibilité et la vitesse de dissolution. Les tableaux 7 et 8 récapitulent quelques exemples d'outils PAT appliqué pour contrôler différentes variables de procédé.

Tableau 7 : Quelques exemples de capteurs dits PAT [29]

Instruments analytiques	Paramètres du procédé
Capteur d'ultrasons à une fréquence unique	Paramètres du procédé : Sursaturation Taille moyenne des cristaux Densité de la suspension
Capteur de la constante diélectrique pour déterminer la zone méta-stable Turbidité FBRM (focus beam reflectance measurement)	Structure moléculaire Détection des séparations de phases Détermination de la solubilité
Conductimétrie	Mesure de la concentration de la solution

Tableau 8 : Quelques exemples d'outil PAT pour le contrôle et la surveillance du procédé de cristallisation [29]

Instruments Analytiques	Paramètres procédé
Spectroscopie Raman FT (transformée de Fourier)	Sursaturation
FTIR-ATR Chimiométrie	Feedback Contrôle Mesure de la concentration
Modèle prédictif non linéaire	Polymorphisme
FBRM, FT-Raman and ATR-FTIR, turbidimètre	Polymorphisme
FBRM	Taille des particules
Raman in-line	Contrôle en direct du polymorphisme Réaction exothermique

1.2.2 L'étape d'enrobage d'un film

Dans l'étude de Korasa et Vrečer, deux techniques d'enrobage sont prises en compte :

- Enrobage par turbines,
- Enrobage par lit fluidisé.

Les attributs qualité critiques durant cette opération sont : l'épaisseur du film, la taille des granulés, la croissance / le poids du film, la teneur en principe actif. Ces CQA sont liées aux paramètres critiques du procédé : l'humidité, la teneur en solvant résiduel, le degré d'agglomération, l'uniformité du film. L'impact de ces attributs critiques s'effectueront sur la libération du médicament, la gastro-résistance et l'apparence [52].

Ce sont ces caractéristiques qui vont orienter les analyses off-line : poids gagné après l'enrobage du film, la désintégration et les tests de dissolution [53].

Les instruments analytiques PAT utilisés pour contrôler et surveiller l'opération d'enrobage sont les suivants [52] [53] :

- Les techniques de spectroscopie et imagerie vibrationnelles (Raman, Proche et Moyen Infrarouge, à Résonance Magnétique),
- Spectroscopie et Imagerie térahertz,
- Analyseur de taille des particules (CLD : *Chord length distribution analysers*), analyse par imagerie,
- Les autres techniques : Tomographie par Cohérence Optique (OCT) qui commence à être reconnu comme outil PAT, les émissions acoustiques, la technologie de résonance à micro-onde (MRT),
- Spectroscopie sur plasma induit par laser (LIBS),
- Les microscopes : le microscope confocal à balayage laser, le microscope à force atomique et le Microscopie électronique à balayage.

La spectroscopie Raman et Proche Infrarouge restent les techniques les plus utilisées dans le contrôle de l'opération d'enrobage de film. En effet, ces instruments permettent de mesurer plusieurs CQA [52].

Les techniques citées pour les unités d'opération d'enrobage et de cristallisation sont utilisées pour d'autres comme la granulation, le séchage, le mélange, le contrôle des excipients, la composition en solvant...De même, tous les instruments considérés PAT ne

sont pas tous pris en compte, telles que les techniques d'imagerie. Ces instruments analytiques dits de PAT peuvent être utilisés pour une opération seulement ou pour plusieurs.

1.3 Les industries de biotechnologie

La biotechnologie utilise des organismes vivants ou leurs composants cellulaires pour rechercher, modifier ou produire le médicament. Les médicaments tels que les vaccins ou les antibiotiques sont issus de la biotechnologie. Les techniques de production peuvent utiliser le principe des expressions cellulaires recombinantes ou non-recombinantes.

Le procédé de fabrication industrielle peut être divisé en deux grandes étapes.

La première est celle de l'Upstream Process qui est l'étape d'amplification cellulaire. Durant cette phase, des nutriments et le milieu de culture sont ajoutés dans des conditions optimales permettant la croissance cellulaire.

La deuxième étape est le Downstream Process qui est l'étape de purification. L'extraction et la purification sont réalisées après plusieurs passages à travers différentes techniques de chromatographie. Pour terminer, le biomédicament est formulé puis conditionné. [48]

1.3.1 Les différentes analyses de contrôle réalisées dans l'industrie biotechnologie

La caractérisation et les contrôles du procédé de fabrication déterminent les analyses de vérification des produits issus de la biotechnologie et de la biologie. Les différents contrôles réalisés pour les biomédicaments sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 9).

Tableau 9 : Les différentes analyses réalisées sur les produits issus de la biotechnologies [54]

Types d'analyses	Caractéristiques contrôlées	Techniques utilisées
Physico-chimiques	Confirmation structurale Caractérisation Taille et/ou du poids de la molécule Isoformes Coefficient d'extinction ou l'absorption molaire Profil électrophorétique	Différentes techniques de Chromatographie Spectrophotométrie de masse Electrophorèse capillaire Focalisation isoélectrique Spectrophotomètre UV/Vis Techniques d'électrophorèse Spectroscopies
Activité biologique	La mesure de la réponse : - D'un organisme animal au produit, - Biochimique ou physiologique au niveau cellulaire, La mesure du taux de réponse : - Enzymatique - Biologique induit par des interactions immunochimiques.	Bioessai
Propriétés immunochimiques	Avidité Affinité Immunoréactivité Identité Homogénéité Pureté Quantité	Western Blot Techniques ELISA
De la pureté, des impuretés et des contaminants	Modifications post-traductionnelles (impuretés liées au procédé de fabrication) Impuretés liées au produit	Techniques de chromatographie Electrophorèse capillaire

1.4 L'application du PAT dans les industries de biotechnologie

Mettre en place le PAT dans un procédé biotechnologique relève du challenge. Le procédé de fabrication biotechnologique est plus complexe que celui des petites molécules et des procédés chimiques. Les protéines sont sensibles et il existe une variabilité entre lots. La structure des biomédicaments est hétérogène et complexe. Pour finir les matières premières sont des entités complexes et très variables [55].

1.4.1 L'application du PAT lors de la fermentation microbienne (Upstream Process)

Tableau 10 : Quelques exemples d'instruments PAT appliqués à la fermentation microbienne [55]

Instrument Analytique	Attributs cibles du PAT
Optode basée sur la luminescence	Contrôle du pH durant la fermentation
Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) avec une MVDA	Mesure de la concentration du glucose, fructose, éthanol et autres composants
Turbidimètre à capteurs optiques	Contrôle de la concentration de la biomasse/des cellules et ajustement automatique du débit de substrats et de nutriments
Capteurs de CO ₂	Mesure de la concentration en CO ₂ dissous et contrôle du débit du milieu de culture
Analyse par injection couplé à des capteurs	Vérification du glucose et du sucrose et Contrôle de la fermentation par lot
Spectroscopie Proche Infrarouge avec une projection dynamique orthogonale	Mesure de la teneur en alcool pour assurer la robustesse du modèle d'étalonnage appliqué en ligne durant la fermentation
Spectroscopie Proche et Moyen Infrarouge	Surveillance des concentrations de bouillon durant la fermentation industrielle
Capteurs galvaniques découplés pour mesurer l'impédance électrique	Contrôle de la courbe de croissance métabolique et mesure des propriétés électriques de la solution cellulaire
Analyse électrochimique (Capteurs ampérométriques)	Mesure de la viabilité des cellules et contrôle de l'activité métabolique des cellules
Spectrométrie de Masse	Analyse des gaz (CH ₄ , CO ₂ , O ₂) et contrôle du taux métabolique
Electrodes enzymatiques à base de capteurs de glucose	Contrôle du glucose pour le développement d'une nouvelle stratégie de contrôle par rétroaction
Capteurs thermiques avec un système d'analyse par injection	Contrôle et vérification de la production de pénicilline V
Chromatographie ionique avec une double chambre à détection des ondes acoustiques	Mesure des cations (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , NH ₄ ⁺) pour le contrôle de la culture cellulaire
Chromatographie ionique avec un cristal à quartz piézoélectrique	Surveillance de l'acide lactique pour le contrôle du taux de production
HPLC	Analyse des métabolites pour le contrôle de la formation de produit

De nombreuses techniques ont été développées, comme l'illustre le tableau 10, afin d'être appliquées aux différentes variables du bioprocédé. Certains instruments analytiques sont couplés avec des analyses multivariées des données (MVDA). Toutes ces techniques réalisent des mesures on-line, excepté la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) qui contrôle at-line.

1.4.2 L'application du PAT lors de la culture des cellules de mammifères (Upstream Process)

Durant cette étape, plusieurs variations de procédés et les conditions de culture sont critiques pour la qualité du biomédicament. La mise en place du PAT à cette étape permettra de réduire le nombre d'échantillons, par conséquent les éventuelles contaminations microbiologiques. Le tableau 11 ci-dessous récapitule une partie des différents outils PAT utilisés selon les variables considérées.

Tableau 11 : Quelques exemples d'application d'outils PAT selon les variables considérées [55]

Variables	Outils de PAT
Concentration du glucose	Analyse par injection en flux continu avec Chimiluminescence
Concentration de la biomasse	Sonde de mesure de la conductance et de la capacité de la biomasse
	Microscopes in-situ avec un processeur d'imagerie et un ordinateur de contrôle
Concentration de la biomasse et du glucose	Spectroscopie à fluorescence, capteurs et MVDA
Analyses du flux métabolique	2D et C-Glucose RMN
Taille des cellules, concentration de la biomasse	Spectroscopie diélectrique
Gaz et hydrocarbures	Capteurs de gaz comme un nez électronique
Flux de chaleur	Calorimètre et spectroscopie diélectrique

Parfois une même variable comme la concentration en biomasse peut utiliser deux outils PAT différents. Ces derniers ne mesureront pas les mêmes attributs. La sonde de mesure de conductance et de capacité détermine la phase stationnaire et la lyse des cellules. Tandis que

le microscope in-situ contrôle la formation du produit en culture de cellules dans un bouillon sous agitation [55].

Lors d'une étude menée par Mendhe et al. en 2012, l'instrument analytique facile d'installation serait la spectrométrie de masse (MS) comme pour la vérification du taux de glycosylation. Pour le contrôle des nutriments, la technique la plus simple d'installation serait la spectroscopie photoacoustique (PAS).

1.4.3 L'application du PAT lors du Downstream Process

La phase de cristallisation de la protéine, le repliement de la structure, la précipitation, la filtration profonde, la microfiltration, ultrafiltration/diafiltration, nanofiltration et la chromatographie liquide composent l'étape de production du biomédicament [55].

La chromatographie liquide à haute performance on-line peut être utilisée comme un outil PAT pour surveiller le bioprocédé. Une nouvelle approche est en développement qui est de mettre en commun les colonnes chromatographiques. La protéine est à la fois séparée et purifiée de ses impuretés et contaminants [55] [56]. L'implémentation du PAT à cette étape permettrait un gain de temps important dans la prise de décision. Durant cette phase les CQA comme les impuretés se modifient très vite. Il faut donc un temps d'analyse rapide afin de prendre une décision rapidement. Les instruments spectroscopiques seraient les plus appropriés couplés aux outils mathématiques et aux analyses multivariées des données engendrées. Ils permettraient la surveillance des étapes de chromatographie [56]. Chaque technique détecte certaines conformations structurales (Figure 21) :

- Spectroscopie Proche Infrarouge : vérification de l'harmonie du squelette peptidique,
- Spectroscopie Moyen Infra-rouge et Raman : vérification du squelette peptidique,
- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier : détecte les structures secondaires,
- Spectroscopie UV-Visible : détermine les amino-acides aromatiques,
- Spectroscopie à diffusion dynamique de lumière (DLS) : mesure le comportement de la diffusion des macromolécules,
- Spectroscopie à fluorescence : détecte les amino-acides aromatiques et l'environnement chromatique,
- Diffusion Statique de la lumière (SLS) : détermine la diffusion de la lumière due à la taille des particules,
- Dichroïsme circulaire : détermine la chiralité de la structure secondaire [56].

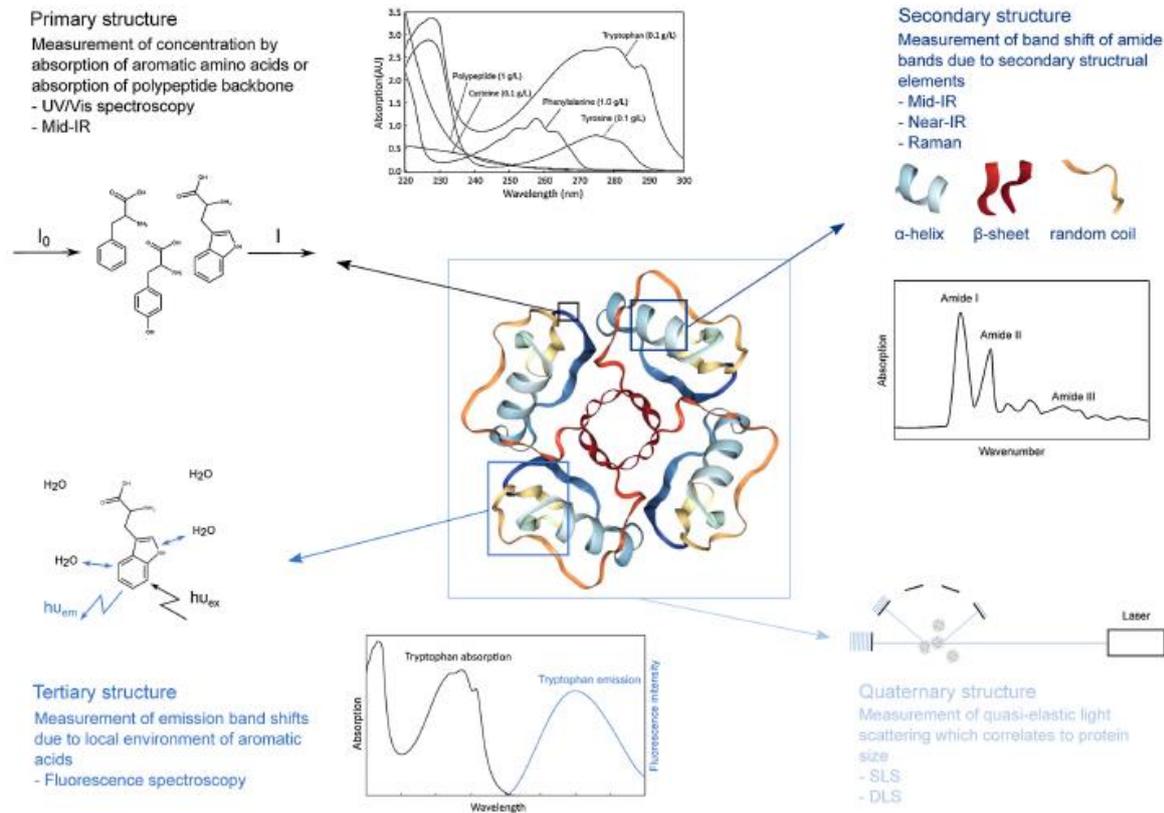


Figure 21 : Les différentes techniques de spectroscopies selon la structure de la protéine [56]

Les approches mathématiques multivariées accompagnant souvent la mise en place du PAT, utilisées en majorité sont :

- Les méthodes multivariées basées sur des projections,
 - L'analyse en composante principale (ACP),
 - Les méthodes de régressions linéaires : Régression des moindres carrés partiels (PLS)
- [56].

Le PAT n'est pas un outil ou une technique unique mais un ensemble de techniques, de procédures et d'ingénieries qui permettent la mesure on-, in- et at-line des paramètres du procédé [34]. Pour obtenir une meilleure compréhension du procédé de fabrication, l'utilisation de plusieurs instruments analytiques pourrait être une solution [52]. L'application du PAT en tant qu'outil de contrôle en temps réel dans la production pharmaceutique est encore limitée [29]. Les industries pharmaceutiques tels qu'Astrazeneca, Roche, Novartis et GlaxoSmithKline appliquent l'approche le PAT [29]. La finalité de la mise en place du PAT est de réaliser une production en continu avec des « boucles de contrôle » [29].

2. Le marché des instruments analytiques utilisés dans l'application du PAT

La figure 22 ci-dessous représente les différents instruments PAT utilisés à l'échelle mondiale. Chaque pourcentage représente la part de dollars dépensés pour l'achat de ces instruments.

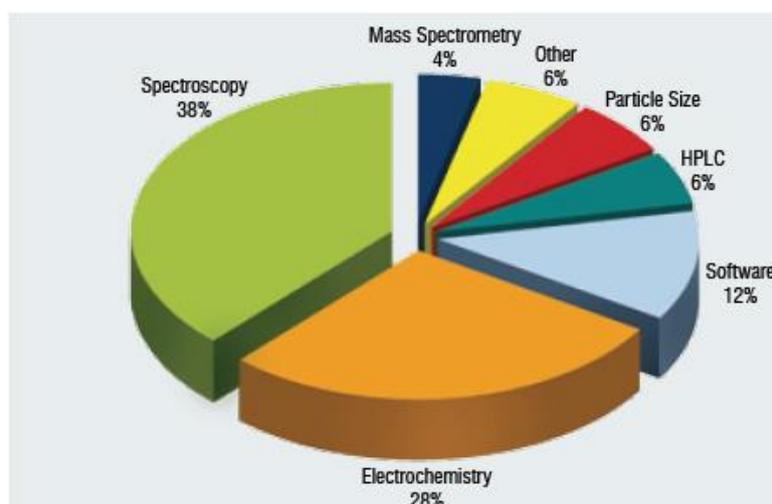


Figure 22 : Utilisation des instruments PAT et des logiciels [57]

La spectroscopie est l'instrument analytique le plus utilisé dans l'application du PAT. Les différentes technologies sont la spectroscopie du Proche infrarouge (NIR), Raman, la spectroscopie à transformée de Fourier (FT-IR) et Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM). En effet, la spectroscopie présente de nombreux avantages présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Avantages de l'utilisation de la spectroscopie Raman, Infrarouge et Proche Infrarouge [58]

Paramètres	Imagerie hyperspectrale Raman	Imagerie hyperspectrale dans l'infrarouge	Imagerie hyperspectrale dans le proche infrarouge
Robustesse de l'instrumentation	Variable selon le type d'instrumentation	+	+++
Spécificité de l'information spectrale	+++	+++	++
Extraction des cartes de distribution	Facile	Facile	Utilisation de la chimiométrie

Les autres avantages sont que l'échantillon ne nécessite pas ou peu de préparation, l'analyse se fait rapidement, il suffit d'un spectromètre pour analyser différentes formes pharmaceutiques et les structures des protéines. Elles permettent d'analyser les propriétés physico-chimiques des médicaments. Ces différentes raisons justifient leur grande utilisation à la mise en place du PAT mais il existe d'autres instruments analytiques pouvant être utilisés comme outil PAT.

L'électrochimie est une technique qui arrive en deuxième position sur la figure 25 car elle est simple d'utilisation et peu coûteuse. De nombreuses autres méthodes sont exploitées :

- Les chromatographies : HPLC, GC, TLC, GC/MS,
- Les autres spectroscopies : UV-VIS, RMN,
- Les électrophorèses capillaires : à Zone, à focalisation isoélectrophorétique,
- Les méthodes d'analyse de la taille des particules : Laser, photozone, tamisage, SEC.

La demande par les industries pharmaceutiques des équipements de spectroscopies et spectrophotomètres UV-Vis et de la RMN augmente. Les principaux fournisseurs dominants le marché des équipements PAT sont Thermo Fisher Scientific, Agilent Technologies, Danaher Corporation, Bruker Corporation, and PerkinElmer. En Janvier 2017, Sciex, une filiale de Danaher Corporation, lance une spectrométrie de masse à temps de vol couplé à un analyseur Quadrupole pour analyser les médicaments issus de la biotechnologie. Le même mois, PerkinElmer développe une Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS). Elle est conçue pour manipuler n'importe quelle matrice d'échantillon et détecter toutes

tailles de particule. De nombreux autres instruments ont été développés par différents fournisseurs. Les dépenses des secteurs de la Recherche & Développement des industries pharmaceutiques ont augmenté de 10,3% entre 2014 et 2015, selon Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Le taux de croissance annuel moyen est estimé à 12,9% durant la période prévisionnelle de 2017 à 2023. L'augmentation du marché du PAT, des investissements de la R&D ont augmenté suite à la publication d'une ligne directrice de la Validation de Procédé. Les autorités réglementaires américaines demandent aux industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques de corriger rapidement les origines des variations, d'améliorer en continu le procédé et enfin de mettre en place le QbD. Cela amènera-t-il la FDA à réglementer le PAT ?

3. Le bilan de l'utilisation de l'approche PAT

3.1 Une vue globale

En 2012, Pomerantsev et al. ont publié une analyse de 690 publications concernant le PAT depuis 1993 à 2011. La figure 23 ci-dessous représente l'évolution du nombre d'articles publiés sur le sujet du PAT. Une forte augmentation de l'intérêt de cette approche est remarquée (les deux couleurs représentent des publications PAT) notamment à partir de 2004 jusqu'en 2006. Après 2006, l'intérêt ne diminue pas et ne stagne pas non plus. Ce phénomène ne serait donc pas un phénomène de tendance mais une réponse à la demande de la FDA de moderniser l'approche qualité et d'innover [59].

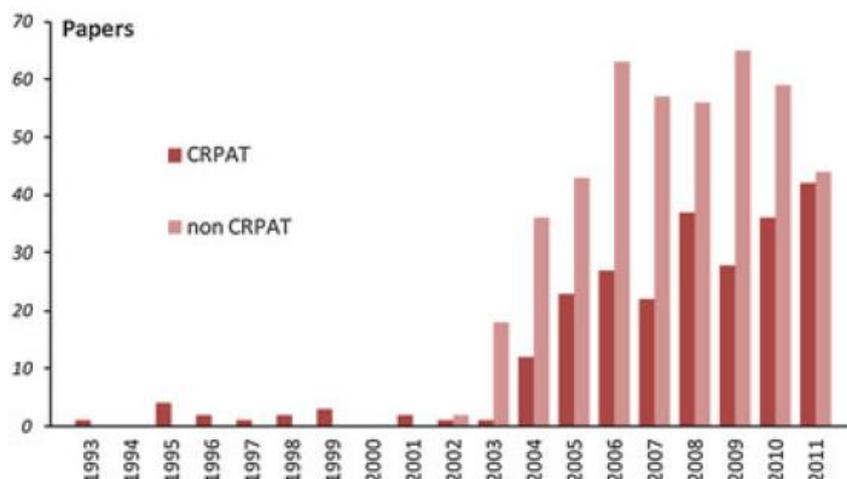


Figure 23 : Evolution du nombre de publications sur le PAT de 1993 à 2011 [59]⁴

Une deuxième observation peut également être relevée. L'intérêt porté par l'application du PAT provient majoritairement de l'industrie pharmaceutique (Figure 24). L'origine de cette grande majorité réside dans les nouvelles exigences des autorités réglementaires.

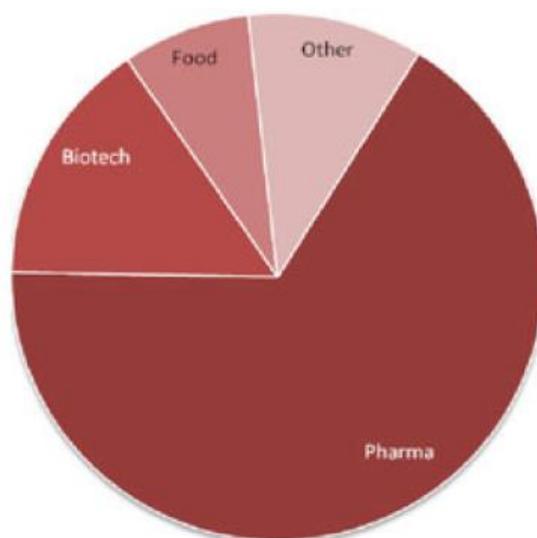


Figure 24 : L'industrie pharmaceutique porte un très grand intérêt à l'approche PAT [59]

⁴ CRPAT : Publications PAT reliées à la chimiométrie (*Chemometrics-Related PAT*), non CRPAT : Publications PAT non reliées à la chimiométrie

3.2 Le PAT dans le monde de l'industrie pharmaceutique

Une étude a été menée par Makarian J, entre 2013 et 2014. 254 entreprises dont 36% approximativement sont des industries innovantes, 29% proviennent de l'industrie des médicaments génériques et 18% sont des sous-traitants, ont répondu au questionnaire entre Février à Mai 2014. Les unités d'opérations considérées sont les suivantes : les comprimés, les capsules, la lyophilisation, la stérilisation, et les équipements. L'histogramme ci-dessous représente le pourcentage d'intention d'utiliser ou de prévoir d'utiliser la méthode PAT entre 2013 et 2014 (Figure 25).

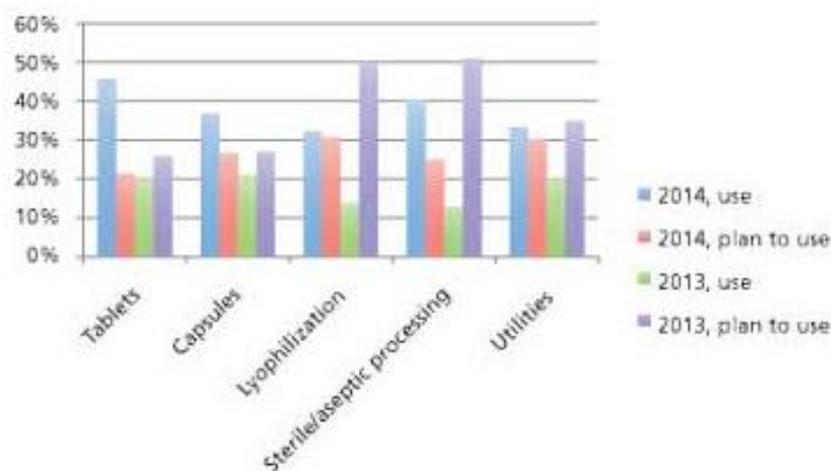


Figure 25 : L'utilisation du PAT dans cinq aires de production différentes de l'industrie pharmaceutique entre 2013 et 2014 [60]

32 à 46% des répondants utilisent le PAT c'est-à-dire une meilleure compréhension du procédé (56%), une amélioration de l'efficacité du procédé (39%) et une réduction du temps de cycle (30%) en 2014 contre 13 à 21% en 2013. Entre 20 et 30% ont répondu avoir l'intention de mettre en place la méthode PAT dans l'année à venir [60].

En 2015, Markarian J. réalise la même étude avec 34% des réponses provenant des industries d'innovation, 29% des industries du médicament générique et 22% des sous-traitants. 26 à 44% des répondants appliquent le PAT ; en comparaison il y a donc une légère baisse mais le taux reste tout de même inchangé. 25 à 33% ont l'intention de le mettre en place en 2015 par rapport en 2014, ainsi il y a une légère augmentation (Figure 26). Les résultats sont quasiment similaires entre les années 2014 et 2015. Ce qui montre que l'intérêt de cette modernisation de la qualité reste inchangé et que les entreprises restent motivées.

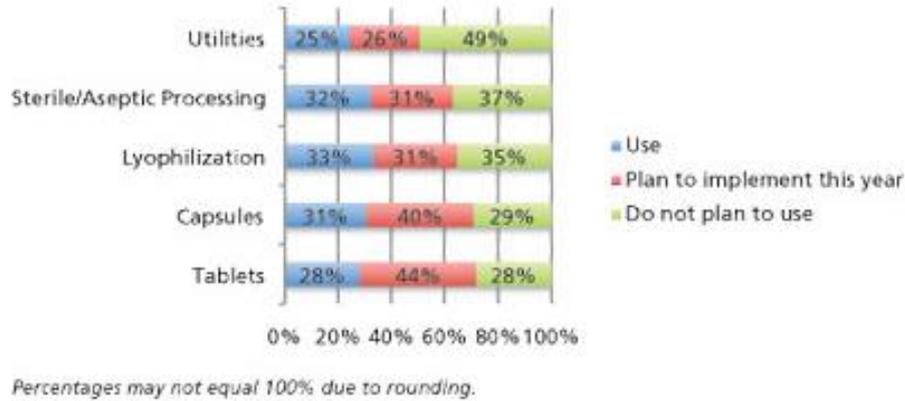


Figure 26 : L'utilisation du PAT dans cinq aires de production différentes de l'industrie pharmaceutique en 2015 [61]

Il reste tout de même certaines entreprises qui n'ont pas l'intention d'appliquer le PAT. Elles étaient environ plus d'une trentaine de pourcent en 2014. Les raisons sont qu'il y a certaines limites à considérer avant de mettre en place la méthode PAT.

3.3 Le PAT dans le monde de l'industrie de biotechnologie

Rathore et al. en 2010, a réalisé une étude sur la facilité à mettre en place la démarche PAT selon l'unité d'opérations biotechnologique considérée (Figure 27).

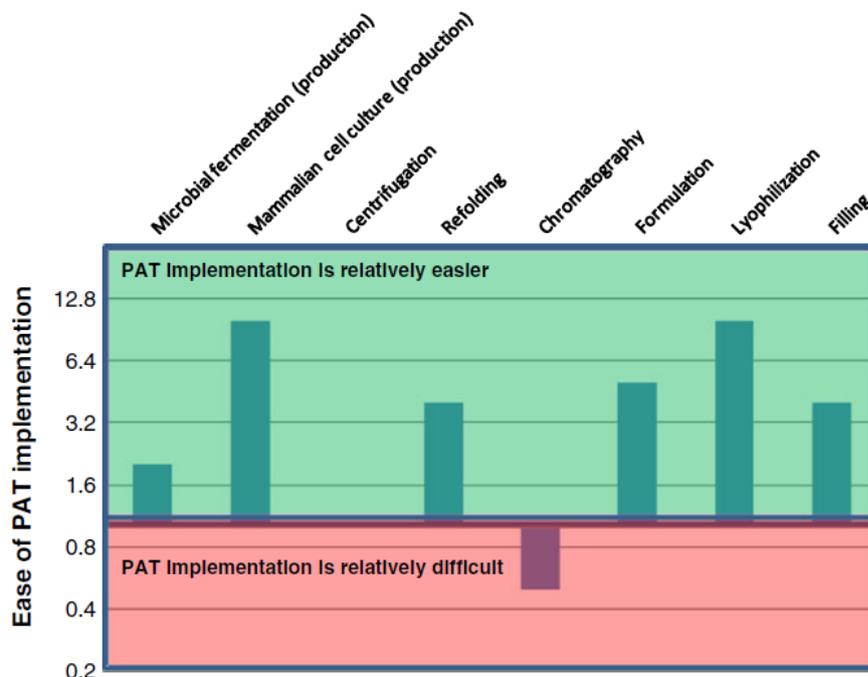


Figure 27 : Facilité à appliquer le PAT selon les unités d'opération biopharmaceutiques [55]

Le ratio représenté en ordonnée est calculé selon le rapport : Temps de prise de décision / Temps d'analyse. Selon les étapes du procédé de production, la simplicité de la mise en place

du PAT varie. Pour la lyophilisation et la culture cellulaire de mammifères, l'application est plus aisée contrairement à l'étape chromatographique ou la fermentation microbienne. En effet, si le temps de prendre une décision est plus court que celui de l'analyse, il sera alors difficile d'appliquer le PAT et inversement [55]. Le PAT dans les industries biotechnologiques relève actuellement du challenge. Certaines techniques ont été développées pour mesurer et contrôler certains paramètres critiques.

3.4 Le bilan de l'état actuel de l'application des instruments analytiques dans l'industrie pharmaceutique

En 2013, une étude menée par Troup et Georgakis, a résumé l'état actuel d'application des instruments analytiques. Premièrement, 75% des industries ayant participé au questionnaire ont répondu qu'ils appliquaient le PAT en R&D. Il est majoritairement mis en place dans le domaine de la R&D afin de comprendre le procédé le plus tôt possible (v figure 28). Les 25% restant ont mis en place le PAT en routine en production. L'histogramme représente le pourcentage du taux de réponse de l'utilisation des instruments PAT (Figure 28).

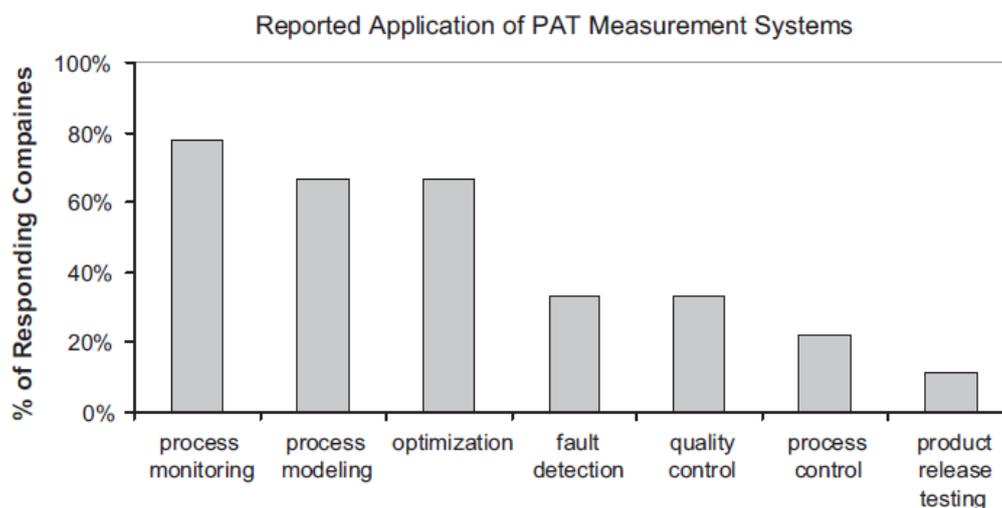


Figure 28 : Utilisation des instruments PAT [62]

Un tiers des industries pharmaceutiques en 2013 continuent de développer un modèle empirique pour 80 à 100% des opérations (Figure 29). 56% des répondants ont tout de même répondu qu'ils utilisaient de manière systématique l'ACP et la PLS pour décrire les procédés des unités d'opérations pharmaceutiques [62].

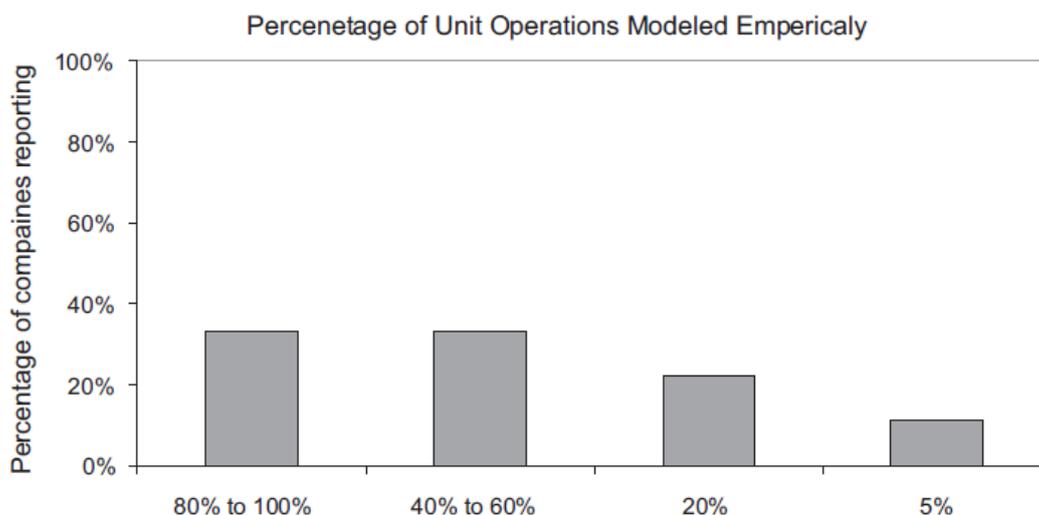


Figure 29 : Répartition en pourcentage du déploiement des modèles empirique en fonction de la totalité des unités d'opérations réalisées dans l'industrie [62]

3.5 Les limites de l'application du PAT

Les instruments dits de PAT existent depuis des décennies et sont utilisés dans d'autres industries. Les raisons qui ont pu freiner leur mise en place dans l'industrie pharmaceutique en plus d'une réglementation rigide peuvent être de deux ordres : d'une part l'appréhension d'installer de nouveaux instruments et de nouvelles technologies dans l'industrie, et d'autre part le manque de motivation financière de la part des industriels qui constitue également une limitation à la mise en place du PAT. En effet les ressources budgétaires sont fixées très tôt dans le développement pharmaceutique (Phase 1 et Phase 2), or le développement du procédé s'effectue en Phase 3. C'est pourquoi cela constitue une barrière à la mise en place du PAT.

Le manque d'expérience, de connaissance et de solutions standards empêchent certaines entreprises de le mettre en place.

Un autre facteur limitant pouvant être considéré est que le personnel n'est pas formé pour la maintenance et la vérification des équipements, ni même pour la calibration de ce dernier.

En 2009, dans une étude demandant aux industries de répondre à un questionnaire, 95 industries ayant répondu ont donné ces réponses lors de la question concernant les limites à la mise en place de la méthode PAT (Tableau 13).

Tableau 13 : Réponses et taux de réponse à la question : Quelles sont les raisons qui vous ont empêché de mettre en place la méthode du PAT et QbD [63]

Réponses	Taux de réponse
<i>Le coût</i>	36,6%
<i>Le manque de compréhension pour mettre en place avec succès</i>	33,3%
<i>Le temps</i>	31,2%
<i>Le manque de personnel formé pour prendre des initiatives</i>	30,1%
<i>Le manque d'appui de la part de la hiérarchie</i>	25,8%
<i>Pas de justification claire sur le bénéfice des opérations</i>	24,7%

Ce tableau résume les réticences de certaines entreprises à cette nouvelle approche. Ce sont aussi ces justifications qui ont fait que la FDA en partenariat avec d'autres instances réglementaires, a mis en place des groupes de travail et des conférences.

4. Vers une future réglementation du PAT ?

La FDA en 2004 a publié le « *Guidance for Industry, PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* ». D'autres organismes tels que l'EMA et l'ASTM (American Society for Testing and Material) s'impliquent dans la mise en place du QbD/PAT. Tous ces efforts ont pour but d'encourager les industries à mettre en place ce nouveau concept en le rendant accessible et concret [17]. L'application de ce nouveau paradigme est basée sur la collaboration des autorités réglementaires et des industries pharmaceutiques. Les bénéfices apportés par le QbD/PAT sont un allègement des soumissions et une diminution de la charge de travail des agences réglementaires [17]. Dans un premier temps, le cadre réglementaire de la FDA mise sur le volontariat des industries et sur la communication des industriels. Il n'est pas obligatoire actuellement.

4.1 La Food and Drug Administration

Dans le document publié en 2004, la FDA expose les principes et les outils du PAT basé sur la science et la mise en place d'une stratégie réglementaire qui encouragerait l'innovation [23]. Elle s'adresse aux industries des médicaments à usage humain, vétérinaire et ceux issus

de la biologie et encourage fortement les industriels à mettre en place le PAT. C'est un guide cadrant et structurant la direction à prendre pour l'innovation aussi bien dans le développement, la production et l'assurance qualité. Mais la FDA a conscience que pour une mise en place avec succès, il faut de la flexibilité, de la coordination et de la communication. Une stratégie réglementaire a donc été mise en place :

- Création d'une équipe PAT pour les revues de la partie CMC (Chemical Manufacturing and Control) du dossier d'AMM et les inspections GMP,
- Des formations et des certifications pour la revue PAT et des inspections,
- Une équipe pour le support technique et scientifique pour la revue PAT, les inspections et les conformités.

Avec cette nouvelle stratégie et ces recommandations, l'innovation et l'assurance qualité ne seront plus une impasse réglementaire.

En l'introduisant dès le développement du produit, l'établissement des spécifications réglementaires, sur une base mécaniste, sera amélioré. De plus, elle organise des formations ou des conférences afin de clarifier les doutes des industriels.

4.2 L'agence Européenne des médicaments (EMA)

Cette agence réglementaire a été créée en 1995. Elle est responsable de l'évaluation scientifique, de la sécurité et de la supervision des médicaments humains et vétérinaires et de leur développement sur le territoire européen. Elle joue également un rôle dans l'évaluation de la demande d'AMM selon la procédure centralisée (évaluation d'un dossier unique transmis à tous les états membres).

Comme la FDA, en 2003, l'EMA a créé une équipe pour le support des activités PAT. Cette équipe est composée des représentants de l'EMA, des réglementaires et des inspecteurs européens de la santé. Leur rôle est de faciliter et aider à la compréhension de la mise en place du PAT en communiquant avec les industries pharmaceutiques.

En 2012, l'EMA a publié des lignes directrices pour l'application des RTRT (Real Time Release Testing). Par l'intermédiaire de ce document l'EMA soutient les lignes directrices ICH Q8 (R2), Q9 et Q10 et présente le RTRT comme faisant partie de la stratégie de contrôle.

En 2014, l'EMA publie des lignes directrices sur l'utilisation de la spectroscopie proche infrarouge par l'industrie pharmaceutique et l'exigence des données pour la soumission et les

variations. Dans ce document, l'EMA souligne l'appartenance du PIR comme étant un outil majeur du PAT. Son utilisation fait également partie de la stratégie du RTRT. Ce document est rattaché aux lignes directrices du PAT et de la monographie de la Pharmacopée Européenne concernant la spectroscopie PIR.

4.3 Les monographies de la Pharmacopée Européenne révisées

Les monographies constituent un référentiel qui définit aussi bien les caractéristiques qualitatives que quantitatives de chaque substance. Ce sont des exigences de qualité, générale et spécifique et des méthodes d'analyse considérées comme des méthodes de référence. Toutes les substances pharmaceutiques figurant dans une monographie doivent être conformes obligatoirement à toutes les exigences de la pharmacopée. Chaque analyse et essai cités sont des méthodes officielles. Les procédures et critères d'acceptation sont des exigences de conformité et non de garantie de l'assurance qualité totale [16]. Il peut y avoir une monographie générale concernant une famille de composés puis une monographie spécifique à un composé de cette famille.

Dans la 8^{ème} édition, la Pharmacopée Européenne a mis à jour les monographies des techniques de la spectroscopie Infrarouge (2.2.24), Raman (2.2.48) et UV-Vis (2.2.25) et a intégré de nouvelles méthodes qui sont la chimiométrie (5.21) et l'imagerie chimique (5.24).

La monographie concernant la technique générale de la spectroscopie proche infrarouge a été révisée en 2011. L'objectif de cette révision était d'introduire le concept du PAT. Elle l'avait également mise à jour pour éviter tout chevauchement avec les lignes directrices publiées par l'EMA sur la spectroscopie Proche Infrarouge. Dans cette monographie, il est indiqué que les mesures peuvent se faire *off-line*, *in-line*, *at-line* et *on-line* pour l'application du PAT.

A partir de 2016, la chimiométrie est entrée en vigueur et apparaît dans le supplément 8.7. La Pharmacopée Européenne est la première à inclure cette nouvelle méthode. Dans cette monographie, il y a une présentation générale de cet outil et elle mentionne qu'il est utile pour l'acquisition de données provenant du PAT, QbD, des analyses *in-line* et *on-line*. Ensuite une brève description du principe de chaque méthode comme SIMCA, PCA, MLR, PLS, PCR...est présentée.

En 2016, c'est le chapitre concernant la spectroscopie Raman qui est entièrement révisé. Il est mentionné comme outil adapté à la mise en place PAT. Il se focalise sur son usage

potentiel à cette nouvelle approche car en effet il est très utilisé dans l'imagerie chimique et dans la mise en place PAT.

Dans ces monographies révisées de même que celle de la spectrophotométrie UV-Vis, l'application du PAT est mentionnée. Elles ont pour but d'encourager les industries pharmaceutiques à appliquer ce nouveau concept.

4.4 La société américaine pour les essais et matériaux (ASTM)

L'ASTM International est un organisme de normalisation créé en 1898 qui développe des normes techniques sur les matériaux, les produits, les systèmes et les services dans divers domaines. L'application des normes de l'ASTM se fait sur une base volontaire.

En collaboration avec la FDA, un comité E55 a été créé pour encourager et accélérer les industries pharmaceutiques à adopter de nouveaux procédés et techniques de production. Ce comité est composé d'experts techniques du privé et du public. Ensemble, ils développent des standards qui aideront et guideront à l'innovation dans les procédés de fabrication et de contrôle. Le langage et les définitions sont standardisés, de même les pratiques, les méthodes d'analyses, les spécifications et la performance de l'application du PAT. Le comité E55 a participé à l'élaboration de plusieurs textes de standardisation du PAT.

Certains ont déjà été publiés concernant le principe du PAT. Les deux premiers sont E2363-14 « *Standard Terminology related to Process Analytical Technology in the Pharmaceutical Industry* » et E2629-11 « *Standard Guide for Verification of Process Analytical Technology (PAT) Enabled Control Systems* ». La création du premier document a été réalisée avec la participation du monde de l'industrie, du milieu académique et de la FDA faisant également participer l'Europe et l'Asie. C'est donc le premier consensus de standardisation et international du PAT. Le deuxième document est un standard et complète le document E2500 à propos des systèmes de contrôle PAT. Ces systèmes de contrôle sont ceux capables d'ajuster le procédé de fabrication en temps réel sur une base scientifique et de l'approche du risque. D'autres documents standards sont également publiés par l'ASTM : E2474 « *Practice for Pharmaceutical Process Design Utilizing Process Analytical Technology* » et E1325-16E2474 « *Practice for Pharmaceutical Process Design Utilizing Process Analytical Technology* ». Tous ces documents aideront les industriels à développer et mettre en place le PAT.

Conclusion

Le PAT est un élément clé du « *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach* ». Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, c'est un changement culturel et c'est une nouvelle mentalité à intégrer. En effet, il s'agit de passer d'un système empirique à une approche systématique basée sur la science et la gestion du risque. Mais le PAT n'est pas nouveau. Ce concept avait été introduit par le précurseur Joseph Moses Juran et sa trilogie de la qualité (Annexe 6). Le terme *Process Analytical Technology* est devenu populaire car la FDA l'a défini dans le guide réglementaire pour l'industrie pharmaceutique. Le terme PAT est l'évolution du terme PAC utilisé dans l'industrie du papier, de la chimie et du pétrole.

En publiant ce cadre réglementaire, la FDA encourage et veut lever les hésitations des industries pharmaceutiques concernant les nouvelles technologies pour le contrôle de la qualité. Des conférences, des formations, des comités dédiés au PAT sont organisés pour faciliter son application et répondre aux réticences et au scepticisme des industriels. Récemment l'ASTM, important organisme de normalisation, a publié des standards sur l'application du PAT. La pharmacopée Européenne quant à elle a révisé les monographies générales sur la spectroscopie Proche Infrarouge, Raman et UV-Vis. Elle a également introduit un nouveau chapitre concernant la méthodologie de la chimiométrie et l'imagerie chimique. Le nombre de publications et la vente des instruments analytiques PAT ne cessent d'augmenter depuis 2004. Ainsi le PAT s'implante progressivement dans l'industrie pharmaceutique.

De nombreux instruments analytiques et outils d'analyse multivariée peuvent être utilisés afin de surveiller, contrôler, améliorer le procédé de fabrication. Le but du PAT est d'obtenir une meilleure compréhension du procédé de production, de réduire le coût de la non-qualité et optimiser le temps. L'industrie pharmaceutique et biotechnologie tend vers une démarche qualité du Lean Six Sigma. Actuellement, sa mise en place est majoritairement en R&D et en industrie pharmaceutique. Les bioprocédés sont complexes ainsi que la structure des biomédicaments. L'application du PAT peut devenir un réel challenge. A ce stade, il permet la compréhension du procédé et sa surveillance. La finalité de l'application du PAT tend vers l'installation et un contrôle total du procédé de fabrication en continu et d'une libération des médicaments en temps réel. Une combinaison de la nouvelle démarche et la méthode conventionnelle est envisageable et complémentaire.

Annexes

Annexe 1 : Le cycle de vie d'un médicament [13]

RECHERCHE		DEVELOPPEMENT			AUTORISATION	PRODUCTION DISTRIBUTION	
1 à 2 ans	1 à 2 ans	1 à 2 ans	6 à 8 ans			1 à 2 ans	vie
Recherche des points de départ chimique Conception Synthèse	Optimisation Puissance Sélectivité Passage <i>per os</i> ¹ Durée d'action	Evaluation pré-clinique <i>in vitro</i> et chez l'animal Activité Caractérisation Stabilité Sécurité Devenir dans l'organisme	Evaluation clinique chez l'homme			Dépôt du dossier d'enregistrement du médicament	Commercialisation
			Phase 1 Tolérance et pharmacocinétique	Phase 2 Activité biologique et recherche d'un effet thérapeutique	Phase 3 Confirmation de l'effet thérapeutique et de la tolérance		Phase 4 Pharmacovigilance
1000 molécules		50 molécules	10 molécules	3 molécules	1 molécule		
		Réglementation : Bonnes Pratiques de Laboratoires	Réglementation : Bonnes Pratiques Cliniques				Réglementation : Bonnes Pratiques de Fabrication Bonnes Pratiques de Distribution

Annexe 2 : L'Autorisation de Mise sur le Marché

Pour qu'un médicament soit commercialisé, il doit obligatoirement obtenir préalablement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette autorisation est délivrée par les autorités compétentes suite à l'examen du dossier et après avoir vérifié [1] :

- La revendication thérapeutique,
- Les indications de traitement,
- Les posologies recommandées,
- La qualité chimique, biologique ou microbiologique de la substance active et du produit fini,
- Les effets indésirables.

L'AMM est un dossier contenant des données expérimentales et analytiques issues lors du développement industriel du médicament c'est-à-dire les phases pré-clinique et clinique, ainsi que le développement du mode d'administration et de conditionnement.

Le dossier d'AMM est composé de trois parties la qualité, l'efficacité et la sécurité, qui représentent les critères d'octroi.

La partie qualité regroupe de nombreuses informations dont les normes de qualité sélectionnées et les descriptions des méthodes d'analyse afin. Ces renseignements assurent une qualité optimale et constante du médicament durant la fabrication [11].

La partie sécurité comprend les données toxicologiques, pharmacocinétiques, génotoxiques, pharmacologique issues de la phase pré-clinique et les effets indésirables issus de la phase clinique.

La partie efficacité détermine le rapport bénéfice/risque du médicament qui doit être favorable et au moins équivalent à ceux déjà existant sur le marché afin d'obtenir sa commercialisation. Ces trois parties sont accompagnées :

- Du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) concernant les professionnels de santé et les informations du médicament,
- De la notice destinée au patient, qui résume l'essentiel du RCP en utilisant un vocabulaire plus accessible,
- Des informations liées à l'étiquetage et au conditionnement notamment pour identifier le médicament et son utilisation telles que la date de péremption et sa conservation.

La structure du dossier est harmonisée au niveau international. Cela permet de faciliter l'évaluation des données par les autorités. Le format dans lequel le dossier est transmis s'appelle le Common Technical Document (CTD) standardisé par l'ICH et obligatoire dans l'Union Européenne, le Japon et recommandé dans les Etats-Unis [1]. Le CTD est divisé en cinq modules (Figure 30). Le module 1 concerne la partie administrative qui n'est pas commune à toutes les régions contrairement aux modules 2, 3, 4, 5 qui sont les quatre parties du dossier.

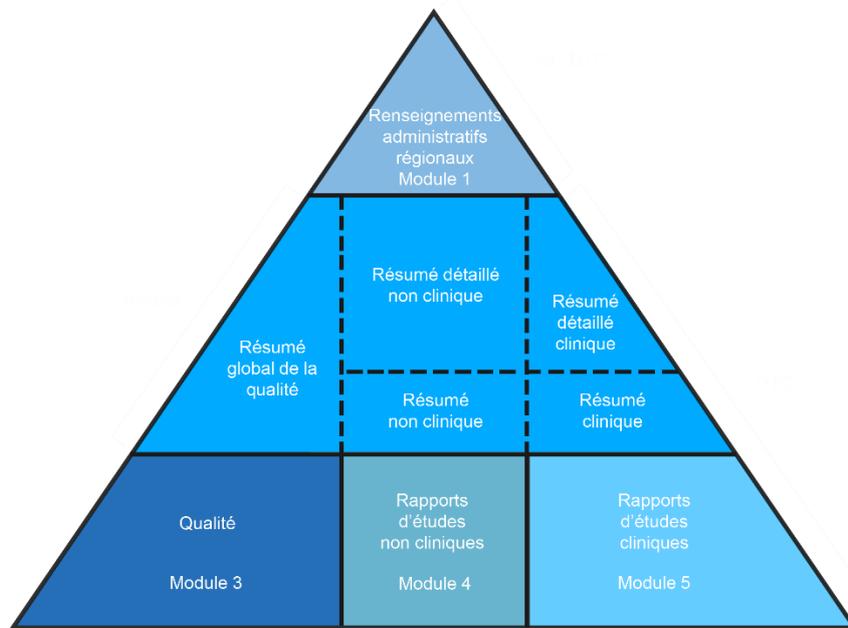
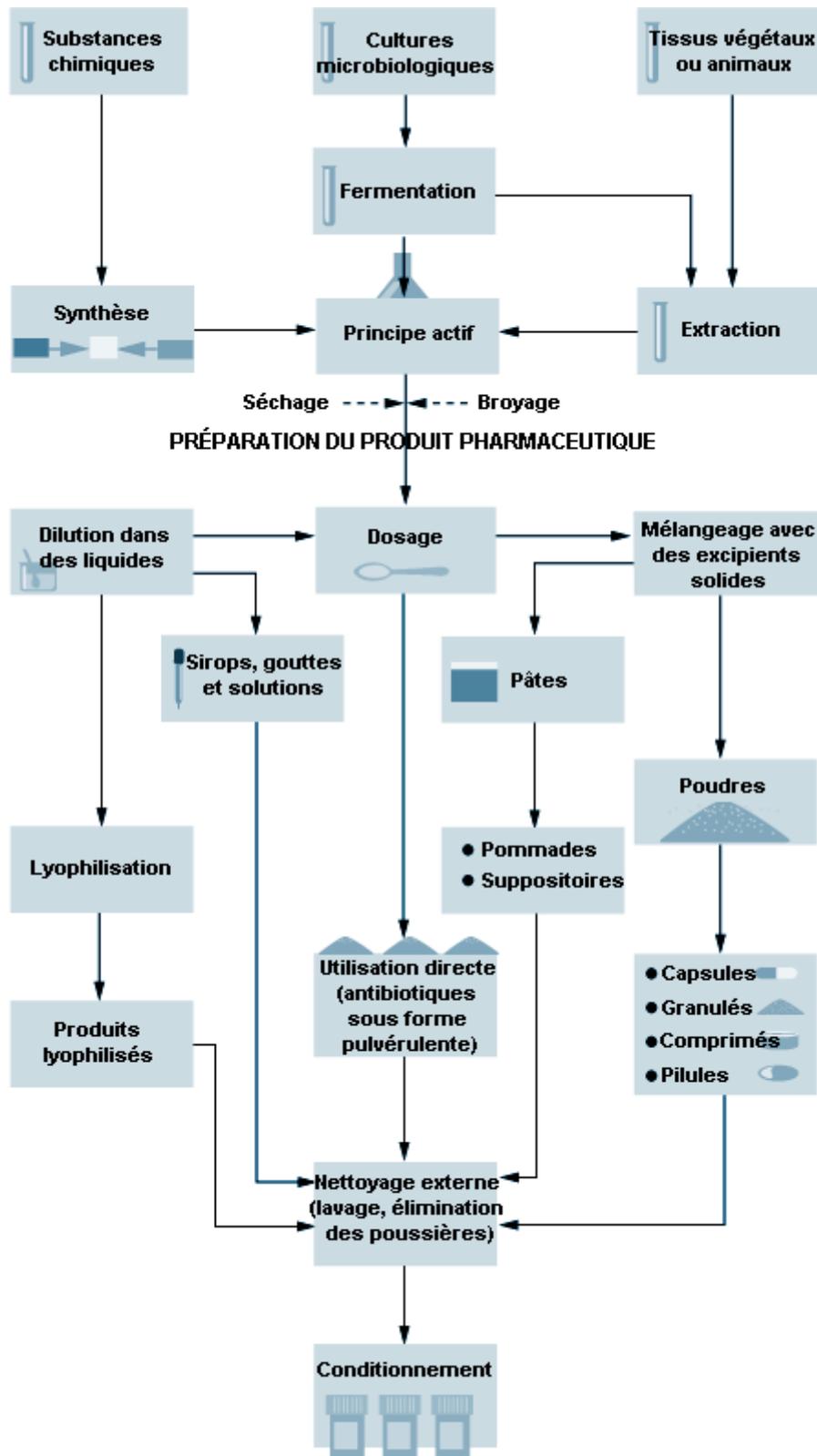


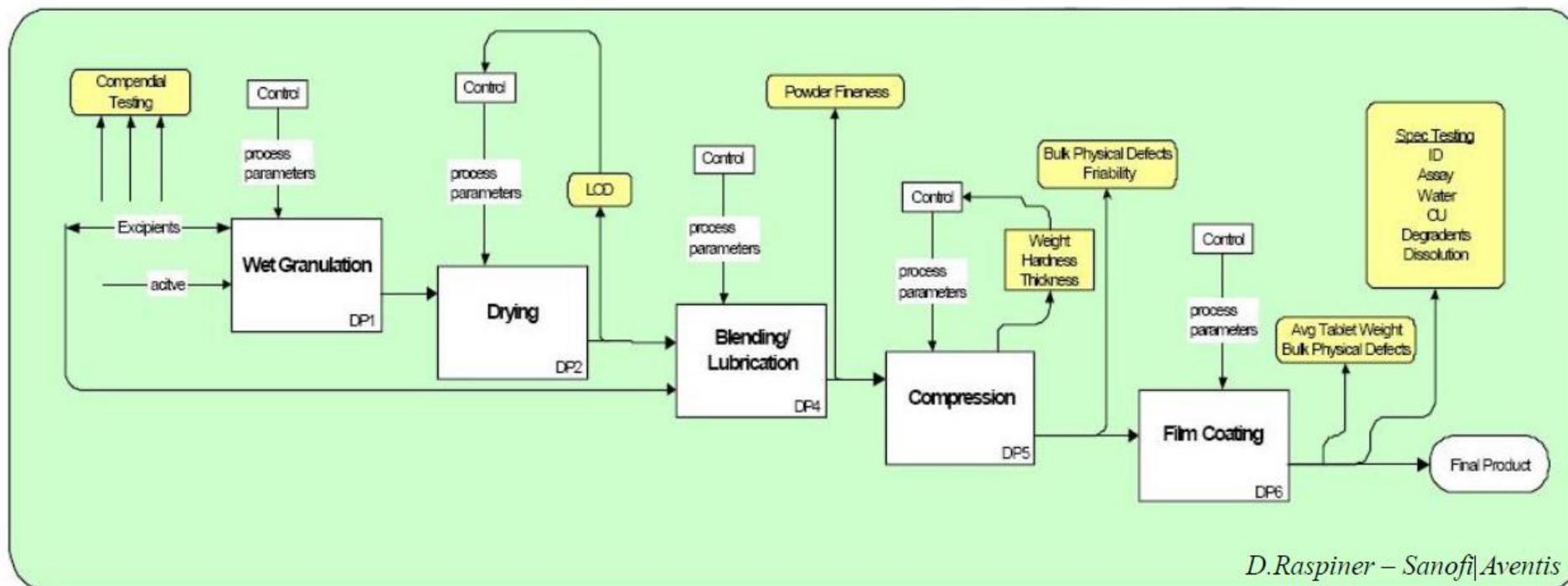
Figure 30 : Le triangle du CTD

L'AMM garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente. Le dossier d'AMM doit être établi selon la Pharmacopée et les recommandations réglementaires. Une évaluation régulière de l'AMM, après mise sur le marché, est réalisée afin de garantir la conformité aux normes en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité.

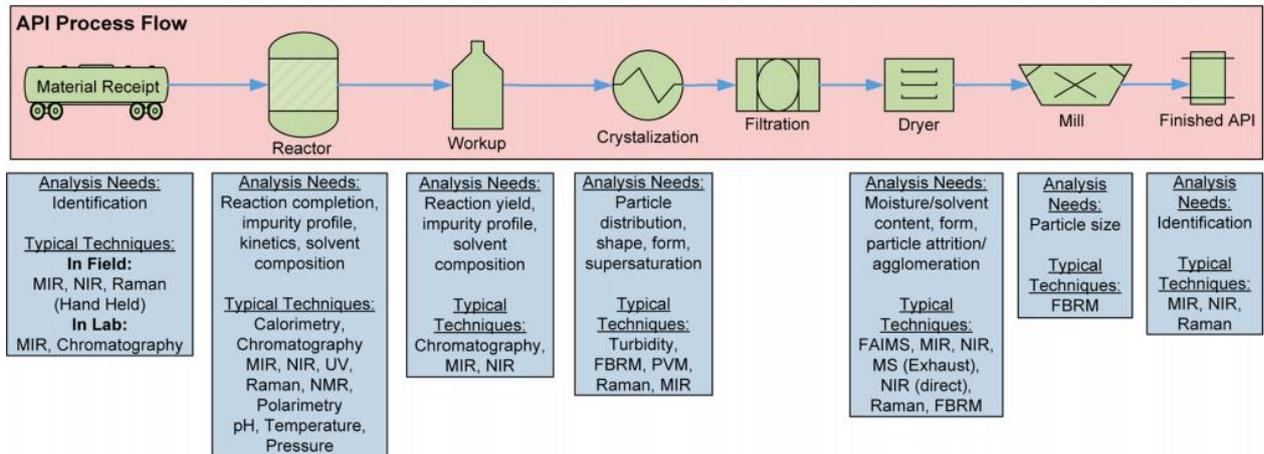
Annexe 3: Les différentes opérations des différentes préparations pharmaceutiques [64]



Annexe 4 : Exemple d'un procédé de fabrication de comprimés et les contrôles traditionnels [65]



Annexe 5 : Exemple d'application des différents outils PAT dans un procédé de fabrication de comprimés [30]



Annexe 6 : Les différentes activités des trois processus de la gestion de la qualité et de la finance [66]

Gestion	Planification	Contrôle	Amélioration
Qualité	Etablir des objectifs Qualité	Choisir ce qui doit être contrôlé	Démontrer les besoins pour l'amélioration
	Identification des clients		
	Déterminer les besoins du client	Choisir des unités de mesures	Identifier des projets spécifiques pour l'amélioration
	Développer des produits ayant des caractéristiques correspondant aux besoins du client	Etablir des normes de performances	Organiser et trouver un moyen de découvrir les causes de variations
	Développer des procédés capables de produire les caractéristiques recherchées	Mesurer et interpréter la différence de la performance réelle vs la norme	Trouver les causes et les résoudre
	Etablir un procédé de contrôle et transférer ces plans à la division opérationnelle	Agir s'il y a une différence	Prouver que les remèdes sont efficaces dans les conditions d'exploitation
	Prouver que le procédé est capable d'atteindre les objectifs Qualité		Assurer le contrôle et maintenir cet état
Finance	Budget annuel planifié	Evaluer les possibilités réelles de financement	Améliorer les résultats financiers : des projets de réduction des coûts, de nouvelles installations pour améliorer la productivité, le développement de nouveaux produits
	Objectifs à atteindre dans l'année		augmenter les ventes et bien d'autres
	Détermination des conséquences financières si les objectifs atteints	Agir s'il y a une différence entre les objectifs financiers et les dépenses réelles	
	Le résultat final établit les objectifs financiers pour l'organisation et les différentes divisions et unités	Contrôle des coûts, contrôle des dépenses, contrôle des stocks....	

Bibliographie

- [1] GARCIA M. L'initiative Process Analytical Technology au sein d'une démarche Quality by Design: Application à une opération de lyophilisation. Thèse de Pharmacie. Lyon : Université de Lyon, 2015. 186 p.
- [2] GENDRE C. Process Analytical Technology : Suivi en Temps Réel d'une Opération d'Enrobage et de Curing et Nouvelles Avancées dans la Caractérisation du Film Polymère. Thèse de Chimie. Châtenay-Malabry : Université Paris-Sud 11, 2011. 251 p.
- [3] DIRECTION GÉNÉRALE DES ENTREPRISES. Guide relatif au bon usage de la Normalisation dans la Réglementation - Deuxième édition [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/guides/guide-pratique-du-bon-usage-de-la-normalisation-dans-la-reglementation.pdf> > (consulté le 5 novembre 2017)
- [4] PEYRAT O. « Le processus de normalisation et la construction d'un consensus normatif ». Ann. Mines - Responsab. Environ. 2012. n°67, p. 13- 17.
- [5] BUISINE L. La Qualité et son Management en Industrie Pharmaceutique : s'imposer un cadre Restrictif ou plutôt s'ouvrir à de Nouveaux Horizons. Thèse de Pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2016. 107 p.
- [6] ISPA M. L. La Qualité en Industrie, Application : Travail sur la qualité Produit au sein d'une Industrie Agro-Alimentaire. Thèse de Vétérinaire. Toulouse : Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2004. 197 p.
- [7] OMS O. M. DE LA S. Rapport du Comité OMS d'Experts sur les Politiques Pharmaceutiques Internationales. Genève : [s.n.], 1995.
- [8] BOUCHET J. Amélioration de la Performance Industrielle et mise en Application du Sujet en Milieu Pharmaceutique au travers d'une Analyse de Risque des contaminants Physiques en Fabrication et d'une optimisation des temps de maintenance sur les lignes de Conditionnement. Thèse de Pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2014. 143 p.
- [9] DAUBÉ M. D'ICH Q8 à Q10 : La maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. Thèse de Pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux, 2014. 76 p.
- [10] LAMBERT R. L'importance de l'Approche Qualité dans la Mise en Place et la Réalisation d'un Projet Pharmaceutique: Exemple d'Application des Méthodes d'Amélioration Continue pour Affiner la Traçabilité des Produits sur un site Dépositaire Pharmaceutique. Thèse de Pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2013. 122 p.
- [11] GHOUT T. Maîtrise de la Libération Pharmaceutique des Lots de Production Industrielle. Thèse de Pharmacie. Toulouse : Université ToulouseIII Paul-Sabatier, 2015. 131 p.
- [12] EFPIA E. F. OF P. I. ANS A. « The Pharmaceutical Industry in Figures ». Key Data. 2017. p. 28.
- [13] DEGUIL R. Mapping entre un Référentiel d'Exigences et un Modèle de Maturité : Application à l'Industrie Pharmaceutique [En ligne]. Thèse : Institut National

- Polytechnique de Toulouse. Toulouse : Université de Toulouse, 2008. 185 p. Disponible sur : < <http://oatao.univ-toulouse.fr/7810/1/deguil.pdf> > (consulté le 7 décembre 2017)
- [14] OMS O. M. DE LA S. Guide OMS des normes relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Partie 1 : Modes Opératoires Normalisés et Formules Originales de Fabrication. [s.l.] : Vaccins et Produits Biologiques, Organisation Mondiale de la Santé, 1997. 1995 p.(WHO/VSQ/97.01).
- [15] EMAILLE C. Qualification d'une Ligne de Conditionnement. Thèse de Pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2003. 143 p.
- [16] WHO W. H. O. « Annex 1 - Good pharmacopoeial practices ». In : WHO Expert Comm. Specif. Pharm. Prep. - Fifth Rep. [s.l.] : [s.n.], 2016.
- [17] YEKPE K. Relier les Attributs de Matériaux et les Paramètres de Procédés de fabrication à un Test de Contrôle Qualité, Une Application du Concept du Quality By Design. Thèse : Génie des Procédés et Génie Chimique. [s.l.] : Université de Montpellier 1 et Université de Sherbrooke, 2014.
- [18] YU L. X. « Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control ». Pharm. Res. 2007. Vol. 25, n°4, p. 781 - 791.
- [19] KOURTI T. « The Process Analytical Technology Initiative and Multivariate Process Analysis, Monitoring and control ». 2006. 2006. n°384, p. 1043- 1048.
- [20] KOCH K. H. « Introduction ». In : Process Anal. Chem. Control Optim. Qual. Econ. [s.l.] : [s.n.], 1999. p. 239.
- [21] BAKEEV K. A. Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the chemical and Pharmaceutical Industries. Blackwell Publishing.[s.l.] : Katherine A. Bakeev, 2005. 445 p.
- [22] MALI A. S., JAGTAP M., KAREKAR P., MARUŠKA A. « A brief review on Process Analytical Technology (PAT) ». Int. J. Curr. Pharm. Res. 2016. Vol. 8, n°1, p. 10- 15.
- [23] FDA F. AND D. A. « PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and quality Assurance ». 2004.
- [24] PARTICLE SCIENCE. « Process Analytical Technology (PAT) ». 2012. Vol. 7., Disponible sur : < http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB7-Process-Analytical-Technology.pdf > (consulté le 22 octobre 2017)
- [25] YU L. X., KOPCHA M. « The future of pharmaceutical quality and the path to get there ». Int. J. Pharm. 2017. n°528, p. 354- 359.
- [26] BENEDETTI C. Etude d'un cas type d'écoulement granulaire pharmaceutique multi-composant non-aéré a l'aide de technologies d'analyse des procédés et du proche infrarouge. [En ligne]. Thèse de Génie Chimique. Sherbrooke (Canada) : Université de Sherbrooke, 2008. 117 p. Disponible sur : < <http://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/1416/MR42930.pdf?sequence=1> > (consulté le 24 octobre 2017)

- [27] ROCHÉ Y. Aspects Théoriques des Nouveaux Concepts de Gestion de la Qualité ICH Q8 Q9 et Q10 : Vers un Référentiel Universel. 2011.
- [28] FISHER A. C., LEE S. L., HARRIS D. P., BUHSE L., KOZLOWSKI S., YU L., KOPCHA M., WOODCOCK J. « Advancing Pharmaceutical Quality: An overview of Science and Research in the U.S FDA's Office of Pharmaceutical Quality ». *Int. J. Pharm.* 2016. Vol. 515, p. 390- 402.
- [29] SIMON L. L., PATAKI H., MAROSI G., MEEMKEN F., HUNGERBÜHLER K., BAIKER A., TUMMALA S., GLENNON B., KUENTZ M., STEELE G., KRAMER H. J. M., RYDZAK J. W., CHEN Z., MORRIS J., KJELL F., SINGH R., GANI R., GERNAEY K. V., LOUHI-KULTANEN M., O'REILLY J., SANDLER N., ANTIKAINEN O., YLIRUUSI J., FROHBERG P., ULRICH J., BRAATZ R. D., LEYSSENS T., VON STOSCH M., OLIVEIRA R., TAN R. B. H., WU H., KHAN M., O'GRADY D., PANDEY A., WESTRA R., DELLE-CASE E., PAPE D., ANGELOSANTE D., MARET Y., STEIGER O., LENNER M., ABOU-OUCHERIF K., NAGY Z. K., LITSTER J. D., KRISHNA KAMARAJU V., CHIU M.-S. « Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review ». *Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 19, n°14, p. 3- 62.
- [30] CHANDA A., DALY A. M., FOLEY D. A., LAPACK M. A., MUKHERJEE S., ORR J. D., REID, III G. L., THOMPSON D. R., WARD, II H. W. « Industry Perspectives on Process Analytical Technology: Tools and Applications in API Development ». *Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 19, n°14, p. 63- 83.
- [31] LUSTRI J. « How to implement Process Analytical Technology in Pharmaceutical Manufacturing ». *Isa Interchange Autom. News Tech. Content* [En ligne]. 2017. Disponible sur : < <https://automation.isa.org/2017/07/how-to-implement-process-analytical-technology-in-pharmaceutical-manufacturing/> > (consulté le 23 octobre 2017)
- [32] GANGULY J., VOGEL G. « Process Analytical Technology (PAT) and Scalable Automation for Bioprocess Control and Monitoring - A Case Study ». *Off. J. ISPE.* 2006. Vol. 26, n°1, p. 1- 9.
- [33] LIPSANEN T. Process Analytical Technology Approach on Fluid Bed Granulation and Drying Identifying Critical Relationships and Constructing the Design Space. Thèse de Pharmacie. Helsinki : Université d'Helsinki, 2008.
- [34] KAMBLE R., SHARMA S., VARGHESE V., MAHADIK K. « Process Analytical Technology (PAT) in Pharmaceutical Development and its Application ». *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013. Vol. 2, n°23, p. 212- 223.
- [35] TINSSON C. Validation des procédés de fabrication : Nouvelles Réglementations FDA-EMA et Application industrielle de la Vérification en continu des procédés. Thèse de Pharmacie. Nantes : Université de Nantes UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2014.
- [36] MARKARIAN J. « Overcoming Obstacles in Process Analytical Technology : Improved PAT and new ways of thinking seek to enhance measurement and control for next-generation pharmaceutical manufacturing. » *Equip. Process. Rep.* [En ligne]. 2017. Vol.

- 10, n°2,. Disponible sur : < <http://www.pharmtech.com/overcoming-obstacles-process-analytical-technology> > (consulté le 23 octobre 2017)
- [37] SHANLEY A. « Reinventing Lean Six Sigma for the Pharmaceutical Industry ». Pharm. Technol. 2017. Vol. 41, n°10, p. 76- 80.
- [38] BACCOUCHI S. Validation du procédé de fabrication des biomédicaments : quelles sont les exigences réglementaires et les recommandations ? Exemples d'approches et de stratégies employées dans le cadre de la production d'anticorps monoclonaux. Thèse de Pharmacie. Rouen : Université de Rouen, 2017.
- [39] ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development [En ligne]. 2009. Disponible sur : < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> > (consulté le 9 décembre 2017)
- [40] ICH Q9. Quality Risk Management [En ligne]. 2005. Disponible sur : < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> > (consulté le 9 décembre 2017)
- [41] ICH Q10. Pharmaceutical Quality System [En ligne]. 2008. Disponible sur : < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> > (consulté le 9 décembre 2017)
- [42] CAIRE M. Application du « Quality by Design » dans un centre de développement industriel. Thèse de Pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011.
- [43] YU L. « Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control ». Pharm. Res. 2008. Vol. 25, n°4, p. 781 - 701.
- [44] YU L. X., AMIDON G., KHAN M. A., HOAG S. W., POLLI J., RAJU G. ., WOODCOCK J. « Understanding Pharmaceutical Quality by Design ». AAPS J. 2014. Vol. 16, n°4, p. 771- 783.
- [45] ZHANG LA., MAO S. « Application of Quality by Design in the current drug development ». Asian J. Pharm. Sci. 2017. Vol. 12, p. 1- 8.
- [46] SANGSHETTI J. N., DESHPANDE M., ZAHEER Z., SHINDE D. B., AROTE R. « Quality by design approach: Regulatory need ». Arab. J. Chem. 2017. Vol. 10, n°2, p. S3412- S3425.
- [47] NASR M. M. Pharmaceutical Development: ICH Q8/Q(8)R. 2008.
- [48] ICH Q6A. Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [En ligne]. 1999. Disponible sur : < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> > (consulté le 9 décembre 2017)
- [49] VO M. Les Comprimés, Une Forme d'Avenir? [En ligne]. Thèse de Pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2015. 198 p. Disponible sur : < http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_VO_MYRIAM.pdf > (consulté le 8 décembre 2017)

- [50] YU L. X., LIONBERGER R. A., RAW A. S., D’COSTA R., WU H., HUSSAIN A. S. « Applications of process analytical technology to crystallization processes ». *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004. n°56, p. 349–369.
- [51] RESENDE DE AZEVEDO J. Etude de la cristallisation d’une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique - eau. Thèse Génie des procédés. Albi : Ecole des Mines d’Albi- Carmaux, 2014. 326 p.
- [52] KORASA K., VREČER F. « Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms ». *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 111, p. 278–292.
- [53] PENG T., HUANG Y., MEI L., WU L., CHEN L., PAN X., WU C. « Study progression in application of process analytical technologies on film coating ». *Asian J. Pharm. Sci.* 2015. n°10, p. 176- 185.
- [54] ICH Q6B. Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products [En ligne]. 1999. Disponible sur : < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> > (consulté le 9 décembre 2017)
- [55] RATHORE A. S., BHAMBURE R., GHARE A. « Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products ». *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. n°398, p. 137- 154.
- [56] RÜDT M., BRISKOT T., HUBBUCH J. « Advances in downstream processing of biologics – Spectroscopy: An emerging process analytical technology ». *J. Chromatogr. A.* 2017. n°1490, p. 2- 9.
- [57] SPECTROSCOPY. « Market Profile: Process Analytical Technology Instrumentation ». 2006. Vol. 21, n°2,. Disponible sur : < <http://www.spectroscopyonline.com/market-profile-process-analytical-technology-instrumentation> > (consulté le 22 octobre 2017)
- [58] ROGGO Y., GENDRIN G., SPIEGEL C. « Intérêt de l’imagerie chimique proche infrarouge pour l’industrie pharmaceutique ». *Spectra Anal.* 2007. n°258, p. 26- 30.
- [59] POMERANTSEV A. L., RODIONOVA O. Y. « Process Analytical Technology: A critical View of the Chemometricians ». *J. Chemom.* 2012. Vol. 26, p. 299- 310.
- [60] MARKARIAN J. « Trends in Manufacturing and Equipment ». *Pharm. Technol.* [En ligne]. 2014. Vol. 38, n°7,. Disponible sur : < <http://www.pharmtech.com/trends-manufacturing-and-equipment?pageID=2> > (consulté le 24 octobre 2017)
- [61] MARKARIAN J. « Evaluating Package Integrity ». *Pharm. Technol.* 2015. Vol. 39, n°8, p. 24- 28.
- [62] TROUP G. M., GEORGAKIS C. « Process systems engineering tools in the pharmaceutical industry ». *Comput. Chem. Eng.* 2013. Vol. 51, p. 157- 171.
- [63] SHANLEY A. « Pharmaceutical Process Control: Is the Great Divide Growing? ». *Pharm. Manuf.* [En ligne]. 2009. Disponible sur : < <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2009/125/> > (consulté le 24 octobre 2017)

- [64] TAIT K. D. « Chapitre 79 - L'industrie Pharmaceutique ». In : Encycl. Sécurité Santé Au Trav. [En ligne]. Genève : Bureau Internationale du Travail, 2002. p. 4838. Disponible sur : < <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm> > (consulté le 8 décembre 2017)
- [65] AUBERT S. UE4 : Chimiométrie - Mise en oeuvre de la démarche PAT et exemples d'application. 2016.
- [66] JURAN J. M. « Section 2 : How to think about Quality ». In : Jurans Qual. Handb. [s.l.] : McGraw-Hill, 1998. p. 2.1-3.1.

Serment De Galien

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

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

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

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

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

Résumé

Les autorités réglementaires constatant que l'innovation au sein de l'industrie pharmaceutique diminue, que les équipements de production et les procédés sont désuets, ont décidé de lancer une nouvelle approche qualité. Le *Process Analytical Technology* (PAT) lancé en 2004 par la FDA, Food and Drug Administration en collaboration avec l'EMA est le concept qui modernisera le monde de l'industrie pharmaceutique. Le concept du PAT est large et vaste. C'est un outil intégrant du *Quality by Design* et une nouvelle culture de conception du contrôle qualité. Il peut s'appliquer à différentes étapes du cycle de vie du médicament et tout au long du procédé de fabrication. Dans cette thèse, seules les étapes de cristallisation et d'enrobage pour l'industrie pharmaceutique et le Upstream Process et Downstream Process ont été prises en compte. L'application du PAT à ses différentes unités d'opérations pharmaceutiques et biotechnologiques n'est qu'une partie de ce que peut apporter le PAT et des outils pouvant être utilisés. La mise en place du PAT apporte de nombreux bénéfices comme la réduction du temps de cycle, une réduction des coûts, une meilleure compréhension. Mais les industries font face à certains obstacles comme le coût financier, le manque de compréhension de cette nouvelle démarche. La finalité du PAT est de réduire les analyses sur le produit fini, d'aboutir à une production en continu et d'analyser en temps réel. Il existe de très nombreuses possibilités de mise en place et elles sont propres à chaque industrie. Ce sont les raisons pour lesquelles le PAT ne peut devenir une norme. En revanche, il peut devenir un standard de qualité. Le futur de l'industrie pharmaceutique est d'adopter la démarche qualité Lean Six Sigma.

Mots-clés : Process Analytical Technology (PAT), Quality by Design, Qualité, Industrie pharmaceutique

Abstract

Regulatory authorities noticed that innovation in the pharmaceutical industry decreased, the facilities and manufacturing process are old therefore they decided to launch a new quality approach. The Process Analytical Technology (PAT) launched in 2004 by the Food and Drug Administration (FDA) in collaboration with the EMA is the concept that will modernize the world of the pharmaceutical industry. This concept of the PAT is broad. It is an integrated tool of Quality by Design and a new culture of quality control design. It can be applied at different stages of the drug's life cycle and throughout the manufacturing process. In this study, only the crystallization and coating steps for the pharmaceutical industry and the Upstream Process and Downstream Process have been considered. The implementation of PAT in these pharmaceutical and biotechnology operation units are only a part of what the PAT can bring with the tools that can be used. The implementation of the PAT presents many benefits such as reduced cycle time, reduced costs, better understanding. However many industries face some obstacles like the financial cost, the lack of understanding of this new approach. The purpose of PAT is to reduce the analyzes on the finished product, to achieve continuous production and analyze in real time. There are many possibilities for implementation and they are specific to each industry. These are the reasons why PAT can not become a norm. But it can become a quality standard. The future of the pharmaceutical industry is to adopt the Lean Six Sigma approach.

Keywords : Process Analytical Technology, Quality by Design (QbD), Quality, Pharmaceutical Industries

