

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 décembre 2018

Par Jourdan, Julie

Né(e) le 15 juin 1992 à Romorantin-Lanthenay

L'optimisation de la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs pour l'industrie pharmaceutique

Thèse dirigée par Mme Marylène VIANA

Examineurs :

Mme Dominique CLEDAT

M. Florent DI MEO

Mme Christelle POUGET

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 20 décembre 2018

Par Jourdan, Julie

Né(e) le 15 juin 1992 à Romorantin-Lanthenay

L'optimisation de la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs pour l'industrie pharmaceutique

Thèse dirigée par Mme Marylène VIANA

Examineurs :

Mme Dominique CLEDAT

M. Florent DI MEO

Mme Christelle POUGET

Juge

Juge

Juge

Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
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	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

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 CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
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	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier grandement Madame Marylène Viana d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Je vous suis profondément reconnaissante pour vos conseils vos encouragements et le temps que vous m'avez accordé tout au long de ce travail.

Merci également aux membres du jury,

Monsieur Florent Di Meo pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse sans hésitation, merci pour tes bons conseils et ton accompagnement dans ce travail.

Madame Dominique Clédat, merci pour votre disponibilité, votre intérêt porté à mon sujet et votre gentillesse.

Madame Christelle Pouget, pour l'honneur que vous me faites d'être dans mon jury de thèse.

Je n'oublie pas tous les professeurs de la Faculté de Pharmacie de Limoges qui ont contribué, par leurs enseignements, au bon déroulement de ma formation et à l'élaboration de cette thèse.

Merci également à mes parents, vous avez su me conseiller et me soutenir dans mes choix toutes ces années. Merci pour votre suivi, votre aide, vos conseils et la motivation que vous m'avez apportés.

Merci à ma sœur, Architecte est un beau métier, où tu pourras exprimer tout ton talent et il est immense.

Un grand merci à Philippe, Emilie, Lyvia et Marie pour leur appui dans la rédaction de ce manuscrit et leurs encouragements tout au long de ma scolarité.

Merci à mes collègues Jérôme, Françoise, Corinne, Thierry, Ahmed, Delphine, Marie, et Laurent, pour votre soutien dans ce travail.

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/>



Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	Assurance Qualité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Action, Preventive Action
CC	Change Control
CEP	Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne
DMF	Drug Maser File
EDQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé
EMA	European Medicines Agency,
FEC	Fiches d'écartés critérisés
FF	Feuille de fabrication
FT	Feuille de Travail
GMP	Good Manufacturing Practices
KPI	Key Performance Indicator
MF	Master File
MOF	Mode opératoire de fabrication
PA	Principe Actif

Table des matières

Introduction	16
I. L'environnement Réglementaire	17
I.1. La certification des Matières Premières	17
I.1.1. Les Pharmacopées.....	18
I.1.2. Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP)	18
I.1.2.1. Pharmacopée Européenne	18
I.1.2.2. Le Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).....	19
I.1.3. Le Drug Master File (DMF)	19
I.1.3.1. Le DMF aux Etats-Unis,	19
I.1.3.2. Le DMF en Europe,	20
I.2. L'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché : organismes qui l'évaluent et qui s'assurent du bon respect de la réglementation	20
I.2.1. Les autorités réglementaires	20
I.2.1.1. En Europe.....	21
I.2.1.2. En France : L'ANSM	22
I.2.1.3. Aux Etats-Unis et au Canada : La FDA et la Health Canada	22
I.2.1.4. Au Japon.....	22
I.2.1.5. Les autres autorités de santé	22
I.2.1.6. Les missions	23
I.3. Les textes et normes réglementaires	23
I.3.1. CSP (7)	23
I.3.2. BPF – GMP (8).....	23
I.3.3. Lignes directrices publiées par ICH	24
I.3.4. Les normes ISO	25
I.4. Le dossier réglementaire : Le Common Technical Document (CTD)(11)	25
I.4.1.1. Informations générales (12) (13)	28
I.4.1.2. Procédé de fabrication (12) (13).....	28
I.4.1.3. Caractérisation de la molécule (12) (13).....	29
I.4.1.4. Données analytiques (12) (13)	29
I.4.1.5. Description des étalons (12) (13)	29
I.4.1.6. Système de fermeture du contenant (12) (13)	30
I.4.1.7. Stabilité (12) (13)	30
II. La « Qualité Pharmaceutique »	31
II.1. Définition du terme « Qualité »	31
II.1.1. Notions relatives à la notion de qualité	31
II.1.2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique	33
II.2. L'Assurance Qualité.....	34
II.2.1. La démarche qualité	34
II.2.2. Les principes du management de la qualité.....	35
II.3. Les outils de la Qualité	38
II.3.1. Le QQQQCP	38
II.3.2. Les 5 Pourquoi	38
II.3.3. Le diagramme d'Ishikawa	38

II.3.4. Le diagramme de Pareto (22).....	39
II.4. La gestion des déviations.....	40
II.5. L'évaluation du processus qualité	43
II.5.1. L'outil SWOT (23).....	43
II.5.2. Les indicateurs	44
II.5.2.1. Les enjeux des indicateurs (24).....	44
II.5.2.2. Le suivi des indicateurs.....	45
III. La Production des Principes Actifs	47
III.1. Présentation de la chaîne de production et des étapes clés de la production de Principes Actifs pulvérulents	47
III.1.1. La chaîne de production	47
III.1.2. Le nettoyage.....	49
III.1.2.1. Objectif du nettoyage	49
III.1.2.2. Les différentes actions et méthodes de nettoyage.....	50
III.1.3. Le contrôle qualité	50
III.1.3.1. Contrôle qualité des produits.....	51
III.1.3.2. Les méthodes analytiques.....	52
III.2. Les enjeux de la production	56
III.2.1. Conception des activités.....	58
III.2.1.1. Organisation des ateliers.....	58
III.2.1.2. Gestion des stocks.....	59
III.2.1.3. Gestion des flux	59
III.2.2. Planification	60
III.2.3. Enregistrement et contrôle de la production.....	60
III.2.4. Méthodes de gestion de la production	60
III.3. Caractéristiques des Principes Actifs à contrôler dans le cadre d'une production industrielle	61
III.3.1. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs	61
III.3.1.1. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs sur la forme galénique du médicament.....	61
III.3.1.2. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs sur la phase biopharmaceutique.....	63
III.3.1.3. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs sur la phase pharmacocinétique	64
III.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs.....	65
III.3.2.1. Solubilité :	66
III.3.2.2. Stéréoisomérie.....	68
III.3.2.3. Répartition de la taille des particules	70
III.3.2.4. Etude de la stabilité du produit à la chaleur et l'humidité	70
IV. Mise en place d'outils visant à améliorer la gestion de la libération des lots de principes actifs.....	73
IV.1. Suivi des Procédés de Fabrication dans un contexte de réorganisation des processus et outils de la production	74
IV.1.1. Présentation du contexte : Redéfinition de la documentation des procédés de fabrication pour répondre à la réorganisation du service Production	74
IV.1.2. Détail sur l'ancienne documentation des procédés de fabrication : Mode opératoire de Fabrication / Feuilles de Fabrication	75

IV.1.2.1. Le format des Modes Opératoires de Fabrication	75
IV.1.2.2. Le format des Feuilles de Fabrication	76
IV.1.2.3. Traçabilité de la documentation	77
IV.1.2.4. Le re-découpage des procédés de fabrication	77
IV.1.3. Démarche suivie pour la mise en place des Feuilles de Travail.....	79
IV.1.3.1. Définition de la Feuille de Travail selon les outils LEAN.....	79
IV.1.3.2. Format adopté pour la Feuille de Travail.....	81
IV.1.4. Le processus de validation des Feuilles de Travail lors de leur mise en place dans les bâtiments de production	82
IV.1.4.1. Présentation générale du flux	82
IV.1.4.2. Présentation du rôle du service d'Assurance Qualité dans le projet Feuille de Travail.....	84
IV.1.5. L'évaluation des Feuilles de Travail dans les bâtiments de production : Avantages/Inconvénients	85
IV.1.5.1. Le suivi de l'implantation des Feuilles de Travail au sein des bâtiments de production.....	85
IV.1.5.2. Les avantages et inconvénients perçus par le personnel	86
IV.1.6. Evolution du projet	86
IV.1.6.1. Evolution informatique des Feuilles de Travail	86
IV.1.6.2. Evolution du Logiciel des Feuilles de Travail.....	87
IV.2. Accompagnement pour la révision des dossiers lots par la mise en place de fiches d'écarts critérisés	87
IV.2.1. Problématique : Evaluer rapidement l'impact qualité d'un écart au procédé de fabrication afin de traiter de façon homogène l'ensemble des écarts.....	87
IV.2.2. Développement du projet :	88
IV.2.2.1. Elaboration d'une fiche d'écarts critérisés	89
IV.2.2.2. La mise à jour des fiches d'écarts critérisés	93
IV.2.3. Composition des FEC	93
IV.2.3.1. Lavage.....	93
IV.2.3.2. Distillation	96
IV.2.3.3. Salification	97
IV.2.3.4. Cristallisation	98
IV.2.3.5. Séchage	99
IV.3. Planning et organisation du travail	100
IV.3.1. Organisation du travail	100
IV.3.2. Planification.....	101
IV.3.2.1. Méthodologie mise en place	101
IV.4. Les indicateurs qualité	104
V. Conclusion	105
Références bibliographiques	106
Serment De Galien.....	110

Table des illustrations

Figure 1: Présentation des cinq modules du Common Technical Document (11)	26
Figure 2: Définition de la Qualité (15)	31
Figure 3: Les quatre types de qualité (16)	33
Figure 4: La roue de Deming	35
Figure 5: Schéma d'un processus	36
Figure 6: Diagramme d'Ishikawa	39
Figure 7: Principe des 80/20 (22)	39
Figure 8: Diagramme de Pareto	40
Figure 9: Détermination des causes d'une déviation	41
Figure 10: Illustration de la performance de l'entreprise	46
Figure 11: Flux de production de Principes actifs	48
Figure 12: Cercle de Sinner (26)	50
Figure 13: Représentation symbolique de la fidélité, la justesse et l'exactitude	53
Figure 14: Processus fournisseurs-clients	56
Figure 15: Différentes formes pharmaceutiques selon la voie d'administration	62
Figure 16: Les voies d'administration et le passage dans l'organisme (33).....	62
Figure 17: Phase biopharmaceutique	63
Figure 18: Représentation schématique de la phase pharmacocinétique subie par le principe actif dans l'organisme (35).....	64
Figure 19: Actions réalisées au cours du processus de libération des lots.....	74
Figure 20 : Exemple d'un Mode Opérateur de Fabrication et de sa Feuille de Fabrication...	77
Figure 21 : Comparaison MOF/FF et FT	78
Figure 22 : Illustration des outils LEAN adaptés au nouveau format des documents de fabrication.....	80
Figure 23 : Présentation de l'enchaînement possible entre les phases.....	81
Figure 24 : Représentation du format des Feuilles de Travail	82
Figure 25 : Processus de validation des Feuilles de Travail	83
Figure 26: Planning projet	85
Figure 27: Extrait d'une fiche d'écartés critérisés 1	90
Figure 28: Modèle Fiche d'Ecarts Critérisés	91
Figure 29 : Extrait d'une fiche d'écartés critérisés 2.....	91
Figure 30 : Schéma des lavages acides	94
Figure 31 : Schéma des lavages basiques	95

Figure 32 : Acidification du milieu	95
Figure 33 : Alcalinisation du milieu	95
Figure 34 : Courbes d'ébullition et de rosée	96
Figure 35 : Courbes de vaporisation dans le diagramme température-pression	96
Figure 36: Colonne de distillation	97
Figure 37: Schéma heuristique des Feuilles de Travail.....	100
Figure 38: Schéma heuristique des Fiches d'écarts critérisés	100
Figure 39 : légende du planning de travail.....	102
Figure 40: Planning de travail	103

Table des tableaux

Tableau 1: Section 3.2.S.1 du CTD	28
Tableau 2: Section 3.2.S.2 du CTD	28
Tableau 3: Section 3.2.S.3 du CTD	29
Tableau 4: Section 3.2.S.4 du CTD	29
Tableau 5: Section 3.2.S.7 du CTD	30
Tableau 6: Matrice SWOT (23).....	43
Tableau 7: Exemples de contrôles qualité	52
Tableau 8: Hiérarchisation des caractéristiques selon l'étude visée (27)	55
Tableau 9: Les enjeux de la production	56
Tableau 10: Définition de la gestion de production	57
Tableau 11: comparaison continu discontinu (31).....	58
Tableau 12: Différentes étapes de la phase pharmacocinétique.....	65
Tableau 13: Variation du pH dans l'organisme	67
Tableau 14: Réaction acido-basique	67
Tableau 15: Ionisation d'une molécule par rapport au pH du milieu.....	67
Tableau 16: Produit thermosensible, à conserver au froid (40).....	71
Tableau 17: Produit non sensible à la température (40)	72
Tableau 18 : Détail des chapitres des MOF	76
Tableau 19 : Réponses au QQQQCP.....	80

Introduction

La production industrielle de médicaments présente de nombreux enjeux économiques, mais également des enjeux en termes de santé publique.

Ceci implique une réglementation stricte, encadrant la recherche, la production et la commercialisation, par les agences réglementaires, afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sûreté des médicaments.

Dans ce contexte, les industriels n'ont cessé de faire évoluer la qualité de leurs produits et de leurs services, afin de faire face aux nouveaux marchés et à la concurrence, mais également pour répondre aux normes qui ne cessent de se durcir.

Pour gérer, maintenir et accroître son niveau de qualité, toute industrie doit posséder un système qualité efficace. Dans cet objectif, des outils spécifiques ont été créés et mis en place par les entreprises pour permettre le management de la qualité et son amélioration.

Ainsi, pour l'industrie pharmaceutique, se mêlent les notions de profits, rentabilité à celles de qualité et de santé publique.

L'objectif de cette thèse est de répondre à la problématique suivante : Quels sont les moyens pouvant être mis en œuvre par les industriels pour optimiser la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs ? Ceci, afin d'améliorer le fonctionnement de l'entreprise pour gagner en efficacité, sans remettre en question la qualité du produit.

Les principes actifs sont des substances qui possèdent des pouvoirs thérapeutiques. Ils sont obtenus par des moyens divers, selon les matières premières utilisées et les procédés de fabrication. La synthèse chimique demeure parmi les procédés de fabrication les plus employés. L'étude menée dans cette thèse porte sur ce mode de fabrication.

Afin d'apporter des éléments de réponse à cette problématique la première partie de cette thèse est consacrée aux différents acteurs de la réglementation des produits de santé, qui définissent le cadre de fonctionnement des entreprises. Le chapitre suivant explique la notion de Qualité Pharmaceutique et les différents outils mis en place par les industriels afin de surveiller, maintenir et garantir la qualité d'un produit. Le troisième chapitre est consacré aux enjeux connus pour la production de Principe Actif par synthèse chimique. Enfin le dernier chapitre illustre par des exemples concrets, la mise en place d'outils développés spécifiquement pour répondre au besoin d'amélioration de la libération de lots d'une industrie fabricant de principes actifs.

I. L'environnement Réglementaire

L'aspect réglementaire a une place majeure dans l'industrie Pharmaceutique, Il permet de s'assurer que tout est mis en œuvre pour garantir la qualité des médicaments humains et vétérinaires mis sur le marché. Les contraintes réglementaires sont multiples et interviennent du développement, à la production, jusqu'à la commercialisation du médicament.

L'industrie pharmaceutique est ainsi régie par une législation spécifique très stricte, autant au niveau national qu'au niveau international.

Le médicament est un produit de consommation particulière dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions définies. En France, le médicament est défini officiellement par le Code de la Santé Publique comme «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.» Article L5111-1 du Code de la Santé Publique. (1)

Actuellement, la volonté d'améliorer la disponibilité des produits de santé sur l'ensemble du globe, conduit à harmoniser les différentes exigences réglementaires nationales et internationales entre elles.

I.1. La certification des Matières Premières

Pour permettre l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament, l'industriel doit démontrer la qualité de son principe actif. Il peut recourir à trois options différentes.

- Il peut intégrer directement à son dossier de demande d'AMM, les éléments décrivant la composition, la qualité et le mode de fabrication de la substance active.
- Pour des raisons de confidentialité, le fabricant du Principe Actif ou de la spécialité peut soumettre un dossier décrivant la composition, la qualité et le mode de fabrication. Ce dossier est appelé Drug Master File (DMF). Il est évalué par les autorités compétentes de chaque pays dans lequel il sera déposé.
- Si le principe actif dispose d'une monographie à la pharmacopée européenne, l'industriel peut joindre au dossier d'AMM le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP). A la demande du fabricant de Principe Actif, ce document est délivré par la DEQM, après évaluation unique du dossier, parfois complétée par une inspection du site de fabrication. (2)

I.1.1. Les Pharmacopées

La pharmacopée est un recueil de standards concernant le contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques et des produits entrant dans leur composition.

Il existe différentes pharmacopées, les plus importantes étant :

- En Europe :
 - o European Pharmacopoeia (EP ou PE ou Ph. Eur édition 9 version 5.)
 - o Les Pharmacopées nationales : Pharmacopée Française, British Pharmacopoeia (BP)...
- US : United States Pharmacopoeia (USP 41–NF 36)
- Japon : Japanese Pharmacopoeia (JP17th Edition)

Les pharmacopées décrivent la composition qualitative et quantitative et les analyses à réaliser sur les différentes substances pharmaceutiques, les matières premières utilisées dans la production de médicaments ainsi que les intermédiaires de synthèse. Les textes concernant les formes pharmaceutiques ou les matières premières sont appelées «monographies» et imposent un standard de qualité qui doit être respecté.

Ainsi, dans les entreprises pharmaceutiques, les contrôles qualité sont établis par rapport aux exigences de la Pharmacopée en vigueur pour le marché du produit

En Europe, c'est la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé (EDQM) qui est le support à l'élaboration de la Pharmacopée Européenne mais l'instance qui dirige la Pharmacopée Européenne est la Commission européenne de la Pharmacopée.

I.1.2. Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP)

I.1.2.1. Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence pour les contrôles qualité des médicaments et des substances à usage pharmaceutique au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation des médicaments.

Elles concernent la composition qualitative et quantitative des substances à usage pharmaceutique et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention.

I.1.2.2. Le Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP)

La Pharmacopée européenne a un statut légal dans l'Union Européenne, et est reconnue dans les directives européennes comme la base des normes de qualité officielles.

Il est possible pour les fabricants d'une substance à usage pharmaceutique faisant l'objet d'une monographie à la pharmacopée européenne, de déposer auprès de l'EDQM, un dossier technique décrivant la synthèse chimique complète du produit, son mode de fabrication, et les contrôles effectués. Le fabricant doit ainsi démontrer que la qualité du produit est équivalente à celle définie et régulée par la monographie de la Pharmacopée Européenne pour que le CEP lui soit accordé.

Le CEP représente une garantie de qualité pour les entreprises et est donc fortement utilisé pour les principes actifs, surtout s'ils sont produits dans certains pays où les normes de qualité diffèrent de celles qui sont appliquées en Europe.

Ainsi, lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, les autorités de santé reconnaissent le CEP comme documentation suffisante pour l'évaluation technique de la partie du dossier concernant le principe actif. Par conséquent, l'agence et le laboratoire pharmaceutique gagnent du temps sur l'évaluation de la demande.

I.1.3. Le Drug Master File (DMF)

Le Drug Master File (DMF) est un dossier déposé directement par l'industriel auprès des autorités, en support à une demande d'AMM. L'évaluation du dossier est réalisée par l'autorité compétente auprès de laquelle est faite la demande d'AMM. Dans le document, il est décrit des informations sur le mode de préparation d'une substance active médicamenteuse et sur la qualité de celle-ci.

I.1.3.1. Le DMF aux Etats-Unis,

Aux Etats Unis, le DMF peut être utilisé pour fournir des informations détaillées confidentielles sur les installations, procédés ou articles utilisés dans la fabrication, la transformation, le conditionnement et le stockage d'un ou de plusieurs produits.

Il en existe cinq types (3) :

- Type I : Spécifique pour détailler le site de production, les installations, les procédures. Il ne s'applique plus actuellement,
- Type II : Spécifique aux substances médicamenteuses, aux intermédiaires de synthèse et aux substances utilisées dans la préparation,
- Type III : Spécifique pour les conditionnements,
- Type IV : Spécifique aux excipients
- Type V : pour certaines informations qui pourraient être référencées dans d'autres dossiers.

I.1.3.2. Le DMF en Europe,

En Europe, le dossier correspondant est appelé Active Substance Master File (ASMF) et couvre uniquement les principes actifs (à l'exception des principes actifs biologiques).

L'ASMF est physiquement divisé en deux parties, une partie fermée et une partie ouverte.

- La partie fermée contient des données confidentielles sur le procédé de fabrication du principe actif et des données sur la qualité des ingrédients utilisés au cours de la synthèse, les contrôles en cours et la validation du procédé.
- La partie ouverte contient: un résumé du procédé, les spécifications, les méthodes analytiques, le conditionnement, les données de stabilité

Sur l'ensemble du dossier, l'adéquation entre le procédé de synthèse et les spécifications de contrôles doit être démontrée. (4)

I.2. L'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché : organismes qui l'évaluent et qui s'assurent du bon respect de la réglementation

I.2.1. Les autorités réglementaires

La principale mission des agences réglementaires est de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits de santé. Pour mener à bien ces missions, les autorités effectuent des inspections sur les sites fabricants au cours desquelles elles opposent le système qualité interne de l'entreprise aux bases réglementaires en vigueur.

Dans le monde, il existe trois grandes zones, chacune présentant ses propres autorités réglementaires :

- L'Europe,
- Les USA/Canada,
- Le Japon,

I.2.1.1. En Europe

A l'échelle de l'Europe, chaque pays présente sa propre organisation interne (ANSM (France), BfArM (Allemagne), SÚKL (République Tchèque), MHRA (Royaume-Uni)...). Néanmoins, l'harmonisation entre les pays européens a conduit à uniformiser l'ensemble des autorités nationales de santé, pour créer un référentiel Européen, améliorant ainsi les échanges au niveau de l'Europe.

Au sein de l'Europe, il existe quatre types de demandes d'autorisation de mises sur le marché différents (5) (6) :

- La procédure centralisée,
- La procédure de reconnaissance mutuelle,
- La procédure décentralisée,
- La procédure nationale,

La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union européenne. Elle est gérée et coordonnée par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA). Cette procédure repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les états membres, elle est obligatoire pour certains médicaments définis. Cette AMM confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.

La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat membre de référence. Elle se décompose en 2 phases :

- La phase nationale : La demande doit d'abord être soumise dans l'État membre choisi comme Etat membre de référence, qui doit préparer le rapport d'évaluation
- La phase européenne : le rapport est ensuite donné aux Etats membres concernés, qui doivent donner leurs commentaires

La procédure décentralisée permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur. Cette procédure peut être suivie pour les demandes ne

rentrant pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée. Son principe est le même que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle, avec pour seules différences que :

- Aucune AMM ne doit avoir été accordée avant dans l'Union Européenne
- Le dossier est soumis simultanément dans tous les États membres

La procédure nationale ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui ne sont pas autorisés dans un autre état membre de l'Union Européenne.

I.2.1.2. En France : L'ANSM

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) est l'organisme public français en charge de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. L'une des principales missions de l'ANSM porte sur la publication des Bonnes Pratiques de Fabrication et le contrôle de la mise en œuvre d'un système qualité approprié au sein des entreprises et structures en relation avec le médicament. L'ANSM est en charge des évaluations des demandes d'AMM nationales.

I.2.1.3. Aux Etats-Unis et au Canada : La FDA et la Health Canada

La Food and Drug Administration FDA est l'agence américaine du médicament, la Health Canada est l'Agence canadienne du médicament. Elles incluent toutes deux, en plus de l'aspect pharmaceutique, la régulation des denrées alimentaires.

La FDA autorise la commercialisation des produits de santé sur le territoire américain, cependant, cette agence n'a pas l'autorité nécessaire pour retirer un médicament du marché.

Tout comme l'ANSM, la FDA et la Health Canada sont chargées de la publication des BPF, également appelé GMP (Good Manufacturing Practices).

I.2.1.4. Au Japon

L'autorité de santé qui fait foi au Japon est la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

I.2.1.5. Les autres autorités de santé

Les autorités de santé varient selon les pays: ANVISA au Brésil, Ministry of Food and Drug Safety en Corée du Sud, Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation en Russie.

I.2.1.6. Les missions

Le rôle des agences de santé est de donner accès aux médicaments tout en garantissant la sécurité des patients. Pour mener à bien cette mission, elles effectuent notamment des inspections dans les entreprises de production de produits de santé, dans le but est de mesurer et vérifier le niveau du système qualité du site inspecté. Le niveau d'exigence des sites de production est établi par les textes réglementaires des pays dans lesquels les médicaments seront distribués.

Les agences réglementaires publient de nombreux textes permettant d'encadrer la fabrication des produits de santé et ainsi de garantir la sécurité des patients. Elles doivent également informer les professionnels de santé, les entreprises et les patients des évolutions concernant les produits de santé.

I.3. Les textes et normes réglementaires

Ces textes ont pour objectif d'encadrer la Qualité dans les industries pharmaceutiques.

I.3.1. CSP (7)

Le Code de la Santé Publique (CSP) regroupe les textes législatifs qui se rapportent à la santé publique en France. Créé en 1953, il constitue une base réglementaire dans le droit français sur le médicament et l'industrie pharmaceutique. Il regroupe des textes sur les rôles de chaque professionnel de la santé, mais également des articles sur la qualité des produits et matières utilisées dans l'industrie pharmaceutique

I.3.2. BPF – GMP (8)

Créés en 1963 suite au scandale du Thalidomide, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ou Good Manufacturing Practices (GMP), sont « un des éléments de l'assurance de la 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 » (définition de l'OMS (9)).

Aujourd'hui tous les laboratoires pharmaceutiques sont obligés de respecter et d'appliquer les BPF pour pouvoir fabriquer un médicament.

La finalité des BPF est de garantir que l'acte de fabrication d'un médicament est réalisé par des personnes qualifiées, dans un environnement approprié, et que l'action est reproductible, pour permettre d'obtenir un médicament de qualité, sûr et efficace.

Depuis sa création, le guide des BPF n'a cessé de s'enrichir, afin de répondre à l'évolution et l'apparition de nouvelles pratiques, technologies et processus industriels.

Les BPF donnent des objectifs à atteindre en terme de qualité ; les moyens utilisés pour y arriver sont à l'appréciation des industriels. On observe ainsi une homogénéité sur la Qualité finale, car celle-ci est imposée, mais également une hétérogénéité sur les moyens qui permettent de l'atteindre. Il est donc de la responsabilité des industriels de mettre en place les outils les plus adaptés à leur entreprise pour répondre aux objectifs définis par les BPF.

I.3.3. Lignes directrices publiées par ICH

Initialement, chaque pays gérait individuellement la mise sur le marché des médicaments sur son territoire. Face à la montée de la mondialisation qui régit le développement industriel, le secteur pharmaceutique a dû s'adapter. Ainsi une harmonisation des exigences des différentes autorités réglementaires a dû être mise en œuvre afin de rationaliser les évaluations des demandes de mise sur le marché et le contrôle des médicaments commercialisés, tout en permettant aux laboratoires pharmaceutiques de s'ouvrir à de nouveaux marchés.

C'est dans ce contexte et à l'issue de discussions entre les autorités des trois régions principales (Europe, USA, et Japon), que l'International Conference on Harmonisation (ICH) est née en 1989, spécifique au secteur pharmaceutique.

Le but était de parvenir à une meilleure harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques pour permettre une meilleure efficacité dans la mise au point des médicaments dans le monde; tout en limitant les études redondantes.

Les documents de l'International Conference on Harmonisation (ICH), sont des lignes directrices divisées en plusieurs thèmes, qui sont spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique(10) :

- International Conference on Harmonization Quality (ICH-Q), harmonisation dans les domaines de l'Assurance Qualité chimique et pharmaceutique, basée sur les bonnes pratiques de fabrication,
- International Conference on Harmonization Security (ICH-S), ensemble de directives relatives aux études précliniques *in vivo* et *in vitro*,
- International Conference on Harmonization Efficacy (ICH-E), ensemble de directives relatives aux essais cliniques,
- International Conference on Harmonization Multidisciplinary (ICH-M), concernent des sujets transversaux qui ne correspondent pas uniquement à l'une des catégories Qualité, Sécurité et Efficacité, tel que le Common Technical Document.

Les bonnes pratiques de fabrication spécifiques à la production de Principes Actifs, sont définies dans l'ICH.Q-7. Elles sont complémentaires avec les deux référentiels destinés aux industries pharmaceutiques, les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) pour l'Europe et les cGMP (current Good Manufacturing Practice) pour les Etats-Unis.

Les lignes directrices de l'ICH ne sont en aucun cas obligatoires, ce sont seulement des éléments d'aide, contrairement aux lignes directrices décrites dans les normes de l'International Standardization Organization, qui amènent à l'obtention d'un certificat.

Le secteur pharmaceutique est sur un marché international, en constante évolution. Malgré les outils mis en place visant à concilier les directives des différentes agences réglementaires entre elles, l'harmonisation entre toutes les autorités de santé du monde est difficile à atteindre.

I.3.4. Les normes ISO

Les normes ISO (International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation), sont à destination de nombreuses entreprises et de secteurs d'activité très variés, non spécifiquement dédiées au secteur pharmaceutique.

Cette organisation non gouvernementale édite des normes internationales. Toute entreprise souhaitant avoir une certification ISO pour un service donné, doit être évaluée par un organisme certificateur (AFNOR en France).

Les normes ISO présentent pour les entreprises certifiées un gage de qualité, permettant ainsi de préserver la confiance de ses clients et des agences réglementaires.

Dans l'industrie pharmaceutique, les certifications ISO les plus rencontrées sont :

- ISO 9001: Systèmes de management de la qualité,
- ISO14001: Systèmes de management de l'environnement.

I.4. Le dossier réglementaire : Le Common Technical Document (CTD)(11)

Pour fabriquer et commercialiser une spécialité pharmaceutique, il faut obligatoirement une Autorisation de Mise Sur le Marché (AMM), sans cela, le médicament ne peut être mis à disposition des patients.

Comme il a été spécifié précédemment, ce sont les autorités de santé qui accordent ou non cette AMM. Ainsi, pour chaque nouveau médicament, une demande d'AMM est faite auprès de l'autorité de santé de la région géographique visée, qui évalue, selon ses critères, les données figurant dans le dossier.

Les autorités de santé autorisent la mise sur le marché d'un médicament en suivant toutes les étapes de fabrication, de la production de la molécule active jusqu'à celle du produit fini,

mais également les essais pré-cliniques et cliniques. La production et le contrôle de la molécule active sont ainsi également soumis à la réglementation pharmaceutique.

Le Common Technical Document CTD répond aux trois mots d'ordre de l'ICH : Qualité, Efficacité et Sécurité. Il définit une structure commune pour tous de la documentation de demande d'autorisation de mise sur le marché. Chaque industrie pharmaceutique doit appliquer ce format pour la rédaction du dossier de demande d'AMM. L'objectif est d'harmoniser les demandes entre elles et d'éviter de reformuler les informations sous un format différent dans le cas de demandes auprès de plusieurs autorités de santé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché, au format CTD, s'organise en cinq modules, comme présenté dans la Figure 1 :

- Module 1 : Information administrative et de prescription, qui est spécifique à chaque région,
- Module 2 : Résumés des autres Modules,
- Module 3 : Qualité,
- Module 4 : Rapports d'études non-cliniques (in vitro, in vivo...),
- Module 5 : Rapports d'études cliniques.

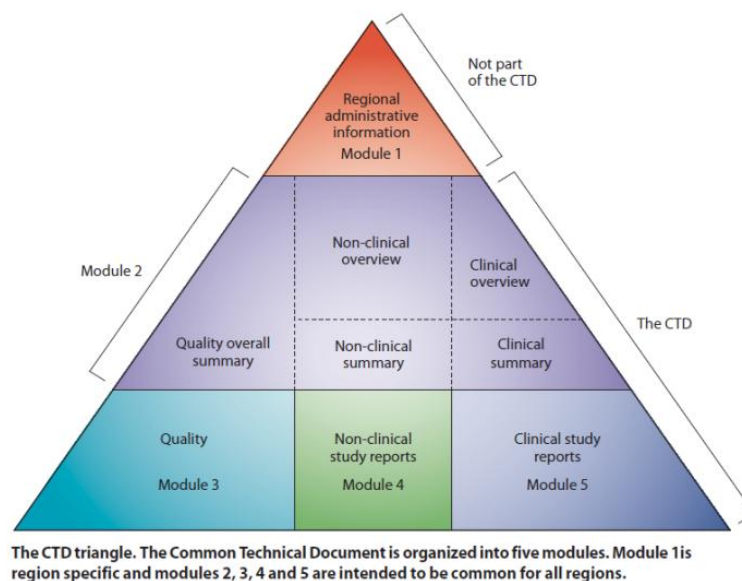


Figure 1: Présentation des cinq modules du Common Technical Document (11)

Le module 3, spécifique à la Qualité se décompose en deux parties, une section spécifique à la forme pharmaceutique (3.2.P) et une section spécifique au Principe Actif (3.2.S).

Dans cette partie, seule la section spécifique au Principe Actif sera détaillée. Comprendre les exigences requises pour la fabrication des principes actifs, permet de mieux appréhender les contraintes industrielles de ce secteur, développées dans la suite de cette thèse.

La section 3.2.S Principe Actif (Chimie) se découpe ainsi :

- 3.2.S.1 : Informations générales,
- 3.2.S.2 : Fabrication du Principe Actif,
- 3.2.S.3 : Caractérisation du Principe Actif,
- 3.2.S.4 : Spécifications,
- 3.2.S.5 : Substances Chimiques de Références,
- 3.2.S.6 : Conditionnement primaire et secondaire,
- 3.2.S.7 : Données de stabilité et durée de validité.

Elle comprend au total 21 sous-sections

Selon l'autorité de santé à laquelle le dossier est transmis, des variantes peuvent être observées dans la constitution du dossier.

Par exemple, en Europe, cette section propre au Principe Actif est à remplir selon l'appréciation du fabricant de principes actifs : elle peut être complète et contenir toute l'information chimique ou être vide, dans ce cas, les informations propres au principe actif sont renseignées dans un dossier chimie qui est maintenu confidentiel (CEP pour un PA figurant à la Pharmacopée Européenne., Active Substance Master File (ASMF) pour les autres).

Aux États-Unis, cette section n'est jamais remplie et se réfère à un Drug master File (DMF), dossier chimie.

Dans d'autres pays, le dossier contient toute l'information chimique, sous forme moins détaillée (ex : procédé moins détaillé, pas de spécifications pour les matières premières critiques / réactifs / solvants).

L'objectif est de garantir la confidentialité des données relatives au principe actif tout en permettant une évaluation complète du dossier par les autorités.

I.4.1.1. Informations générales (12) (13)

La section 3.2.S.1 : Informations générales, se découpe ainsi :

Tableau 1: Section 3.2.S.1 du CTD

Référence	Titre	Informations décrites
3.2.S.1.1	Nomenclature	La dénomination commune internationale recommandée (DCI), noms chimiques
3.2.S.1.2	Structure	La formule structurale, la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relatives
3.2.S.1.3	Propriétés générales	Les propriétés physiques et chimiques du Principe Actif

I.4.1.2. Procédé de fabrication (12) (13)

La section 3.2.S.2 : Fabrication du Principe Actif se découpe ainsi :

Tableau 2: Section 3.2.S.2 du CTD

Référence	Titre	Informations décrites
3.2.S.2.1	Information sur le fabricant	Noms, adresses et responsabilités des sites de fabrications
3.2.S.2.2	Procédé de fabrication	Schéma de synthèse, procédé industriel détaillé, retraits, recyclages, contrôles en cours de procédé
3.2.S.2.3	Matières Premières critiques (Starting Materials):	Preuve de structure, spécifications, méthodes d'analyse, validations, noms, adresses, voies de synthèse des fournisseurs, justification des spécifications
3.2.S.2.4	Paramètres critiques & Intermédiaires contrôlés	Spécifications, méthodes d'analyse, validations, justification des spécifications, maîtrise de la formation des impuretés amont (en lien avec les spécifications du Principe Actif)
3.2.S.2.5	Validation/Evaluation du procédé	Etudes de validation et/ou d'évaluation du procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication	justification des paramètres critiques et maîtrise du procédé

I.4.1.3. Caractérisation de la molécule (12) (13)

La section 3.2.S.3 : Caractérisation du Principe Actif se découpe ainsi :

Tableau 3: Section 3.2.S.3 du CTD

Référence	Titre	Informations décrites
3.2.S.3.1	Structure	Spectres certifiés, Isomérisme, Stéréochimie, Polymorphismes, Taille des particules
3.2.S.3.2	Impuretés	Identification, qualification et critères d'acceptation des impuretés

I.4.1.4. Données analytiques (12) (13)

Les éléments analytiques se trouvent dans la section 3.2.S.4 qui se découpe ainsi :

Tableau 4: Section 3.2.S.4 du CTD

Référence	Titre	Informations décrites
3.2.S.4.1	Spécifications	Les spécifications dossier (en général celles de la monographie), les Tests Complémentaires en interne (spécifications clients ou des analyses complémentaires)
3.2.S.4.2	Méthodes analytiques	Descriptif des méthodes
3.2.S.4.3	Validation des méthodes analytiques	Informations sur la validation analytique
3.2.S.4.4	Résultats analytiques	lots de validation : 3 lots de Principe Actif consécutifs conformes aux spécifications dossier
3.2.S.4.5	Justification des spécifications	Justification des spécifications du produit : Alignement sur la Pharmacopée en vigueur

I.4.1.5. Description des étalons (12) (13)

La section 3.2.S.5 : Substances Chimiques de Références, doit contenir les informations sur le ou les étalons de référence utilisés pour les données décrites dans le dossier de demande d'autorisation de marché, ainsi que pour les essais de routine.

I.4.1.6. Système de fermeture du contenant (12) (13)

La section 3.2.S.6 : Conditionnement primaire et secondaire, doit contenir une description du ou des systèmes de fermeture du contenant, stipulant l'identité des matériaux de constitution de chaque composant du conditionnement et leurs spécifications.

I.4.1.7. Stabilité (12) (13)

La section 3.2.S.7 : Données de stabilité et durée de validité, se compose ainsi :

Tableau 5: Section 3.2.S.7 du CTD

Référence	Titre	Informations décrites
3.2.S.7.1	Résumé de la stabilité et conclusion	Résumé des types d'essais de stabilité menés, les protocoles utilisés et les résultats des essais.
3.2.S.7.2	Protocole de stabilité	Etude de stabilité : dégradation forcée et conditions de contrainte
3.2.S.7.3	Données de stabilité	Résultats des études de stabilité (dégradation forcée et conditions de contrainte)

II. La « Qualité Pharmaceutique »

II.1. Définition du terme « Qualité »

II.1.1. Notions relatives à la notion de qualité

L'Organisation Internationale pour la Normalisation (plus communément appelé ISO) définit la Qualité comme :

« L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système ou d'un processus à satisfaire les exigences des clients et autres parties intéressées » (ISO 9001:2015) (14).

La Qualité se définit donc comme une forme de management qui dispose d'une double approche :

- L'aptitude, qui caractérise la capacité d'un organisme, d'un système ou d'un processus à réaliser un produit satisfaisant aux exigences relatives à ce produit,
- L'exigence, volonté de respecter les besoins ou les attentes des clients pour être conforme aux exigences légales, normes et spécifications.

Ainsi la Qualité est la conjonction étroite entre le besoin réel, les actions réalisées et les actions spécifiées, comme représenté par la Figure 2 :

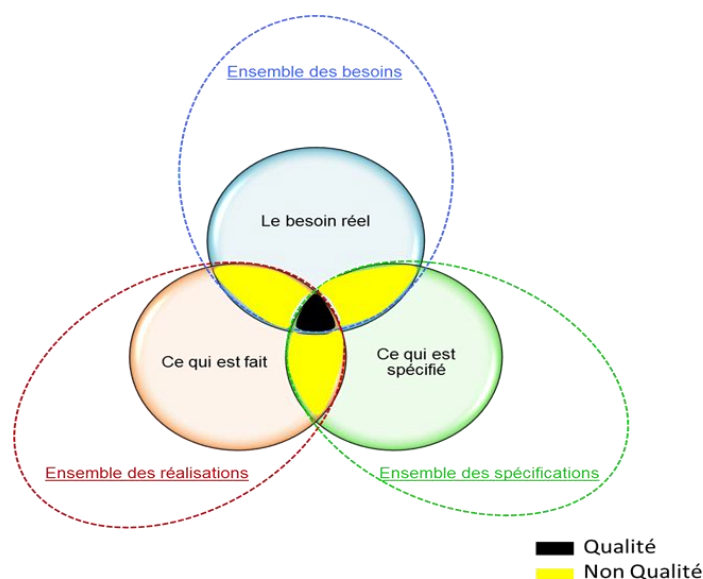


Figure 2: Définition de la Qualité (15)

Un produit répond à un besoin, qui, lui-même, est défini par les clients. Ainsi pour comprendre réellement le concept de qualité dans l'industrie pharmaceutique, il faut s'attarder sur les différents acteurs qui y participent et notamment analyser les besoins de l'ensemble des clients.

Sans client, l'entreprise ne peut exister. Par conséquent, la notion de satisfaction des clients est essentielle pour toute entreprise.

Un client désigne une personne, qui achète un bien ou un service, de façon occasionnelle ou habituelle, à une entreprise. Il faut différencier le client du consommateur qui peut ne pas être l'acheteur.

De plus, il ne faut pas confondre le client interne et le client externe :

- le client externe émet un règlement à l'entreprise pour un bien ou un service,
- le client interne appartient à l'entreprise et bénéficie d'un échange interne sans pour autant émettre de règlement (Exemple : La production est un client interne de la Qualité).

La satisfaction est une notion abstraite, difficile à mesurer qui traduit l'assouvissement d'un besoin. Le jugement des clients repose sur des données subjectives, relatives et évolutives :

- subjective, dépend de la perception des clients,
- relative, dépend des attentes des clients,
- évolutive, varie dans le temps

De plus, associer la notion de satisfaction au terme client illustre la notion de qualité perçue. Cette qualité perçue résulte de l'évaluation même du client vis-à-vis d'un produit, d'un service et non de la qualité objectivement déterminée par des experts.

La satisfaction clients est donc consécutive de l'expertise de service et succède à l'évaluation de la qualité.

Ainsi, il est possible de définir la qualité de diverses manières (16) (voir Figure 3) :

- La qualité attendue : qualité espérée par le client,
- La qualité conçue : qualité requise pour la conception du produit,
- La qualité réalisée : qualité que l'entreprise est capable de réaliser,
- La qualité perçue : qualité du produit appréciée par le client.

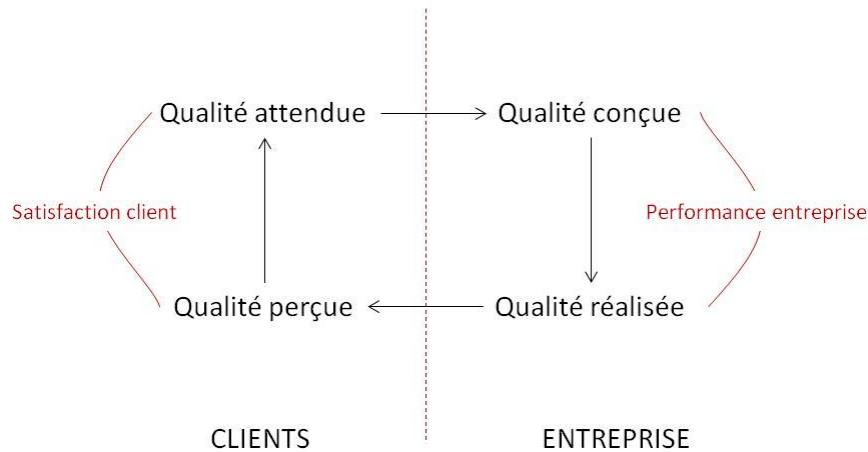


Figure 3: Les quatre types de qualité (16)

Ainsi, les perceptions de la qualité sont différentes selon les points de vue. Pour le patient la qualité du produit se mesure par son effet thérapeutique et sa capacité à guérir ou prévenir une pathologie, alors que pour l'industrie pharmaceutique, l'approche qualité est plus politique : elle reflète la performance de l'entreprise à maintenir et à améliorer sa compétitivité, son efficacité, son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires.

L'assurance qualité représente pour l'industriel, l'ensemble des actions préventives et systématiques nécessaires pour assurer la confiance du client et répondre exactement à ses besoins et attentes.

II.1.2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

La démarche qualité appliquée aux produits de santé a débuté à la fin du XIX siècle, lors de l'émergence de petites industries pharmaceutiques qui initient la notion de contrôle qualité afin de garantir une certaine standardisation des procédés et une homogénéité des résultats, suite à la mécanisation de certaines opérations de fabrication.

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique est un secteur fortement soumis aux contraintes réglementaires. Celles-ci garantissent un certain degré de sécurité des médicaments qui, en retour, permettent de protéger le marché contre les contrefaçons.

La démarche qualité est une notion essentielle dans la stratégie d'entreprise, mais très variable d'un acteur à l'autre selon les activités et la culture d'entreprise. Néanmoins, un système qualité inclut nécessairement une organisation, des procédures et des ressources.

II.2. L'Assurance Qualité

Toutes les activités ou actions qui présentent une influence sur la qualité du produit fini doivent être englobées dans le concept d'Assurance Qualité.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, l'assurance qualité « est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ». (17)

C'est une discipline qui vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise des processus, du respect des normes et référentiels en vigueur. Autrement dit pour garantir la qualité d'un produit pharmaceutique en s'assurant de son efficacité et de sa sûreté, il est nécessaire de maîtriser l'ensemble de la chaîne du produit: du développement à la production et à sa mise sur le marché.

L'assurance Qualité tient un rôle de prévention de la non qualité et se doit de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. Elle aurait donc un rôle de prévention contre la non-qualité plutôt que de détection.

Dans le secteur industriel, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP), définissent l'organisation et les contrôles à mettre en place pour obtenir un produit de qualité.

II.2.1. La démarche qualité

La démarche qualité est souvent représentée par la roue de Deming, également appelée méthode PDCA (voir Figure 4).

Elle schématise les actions à suivre pour atteindre une qualité donnée et la faire évoluer selon ses exigences, ceci dans une logique d'amélioration continue. (18)

La méthode comporte quatre étapes, chacune entraînant l'autre :

- Plan : Préparer et planifier une action donnée,
- Do : Réaliser, mettre en œuvre le plan d'action défini,
- Check : Contrôler, vérifier que les actions ont été réalisées et qu'elles ont permis d'obtenir le résultat attendu,
- Act : Agir, ajuster, réagir,

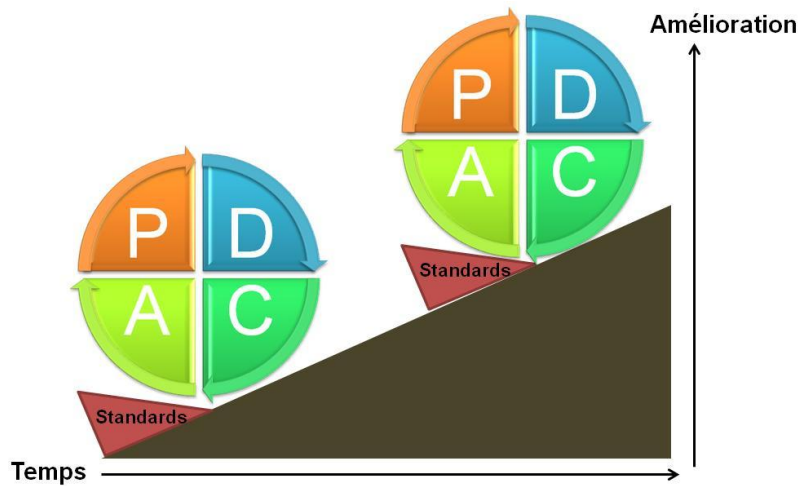


Figure 4: La roue de Deming

À chaque étape, la roue avance d'un quart de tour. Cette avancée représente la progression.

Une cale est représentée sous la roue de Deming pour symboliser que les étapes PDCA s'enchaînent toujours dans cet ordre. Si chaque étape est bien respectée et conduite, ce déroulement empêche la roue de redescendre grâce au retour d'expériences, à un système d'audits réguliers ou à un système documentaire qui capitalise les bonnes pratiques et les décisions.

II.2.2. Les principes du management de la qualité

Le système de management de la qualité (SQM) englobe des acteurs, des activités, des matériels divers dans l'entreprise. Ce système est coordonné et piloté par la ligne managériale de l'entreprise, qui par la politique d'entreprise, définit ses objectifs, sa stratégie pour y parvenir et ses moyens de mesure des écarts.

8 principes de réussite d'un système de management de la qualité ont été définis par l'ISO 9000 (19) :

- L'orientation Client :

Le premier objectif du management de la qualité est de satisfaire les exigences des clients et de s'efforcer d'aller au-delà de leurs attentes.

L'identification et la compréhension des besoins et des attentes des clients permettent à l'entreprise de gagner ou de renforcer leur confiance, ceci afin d'améliorer la fidélité, la satisfaction du client et l'image de l'entreprise.

- Le leadership

Ce deuxième principe concerne les dirigeants de l'entreprise, qui instaurent une politique qualité, dans laquelle les objectifs à atteindre sont définis ainsi que les conditions d'implication du personnel.

L'objectif est de développer une meilleure coordination des processus, d'améliorer l'efficacité et l'efficience à atteindre les objectifs qualités de l'entreprise.

- L'Implication du personnel :

Ce principe énonce l'importance d'un personnel compétent, habilité et impliqué à tous les niveaux de l'entreprise, pour améliorer sa capacité à créer et fournir de la valeur.

Il est important de respecter et d'impliquer l'ensemble du personnel : la reconnaissance, l'habilitation et l'amélioration des compétences facilitent l'implication de chacun.

- L'Approche processus

Un processus désigne un ensemble d'activités structurées selon un ordonnancement destiné à permettre, par son exécution, la satisfaction d'un ou plusieurs objectifs. Un processus peut schématiquement utiliser des «entrées» pour produire des «sorties» selon des «objectifs» et en s'appuyant sur des «ressources» comme décrit dans la Figure 5. (20)

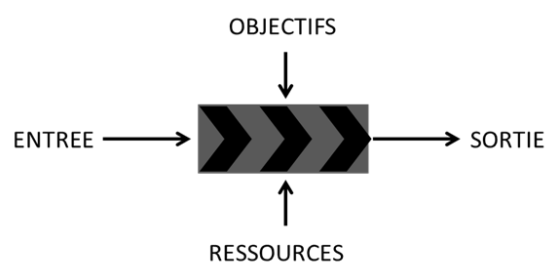


Figure 5: Schéma d'un processus

Chaque activité d'une entreprise peut être définie comme un ensemble de tâches. Ainsi, une approche par les processus permet de déterminer les responsabilités et les compétences nécessaires à l'atteinte des objectifs en définissant les éléments d'entrée et de sortie, et en précisant les ressources nécessaires, ce qui renvoie au diagramme d'Ichikawa (méthode des 5 M).

Il est possible de distinguer plusieurs types de processus (21):

- les processus décisionnels (de management) : Ils contribuent à la détermination de la politique et au déploiement des objectifs de l'entreprise. Ils permettent d'assurer la cohérence de l'ensemble des processus, de leur pilotage et de la mise en œuvre des actions d'amélioration,
- les processus opérationnels (de réalisation) : Ils regroupent les activités liées au cycle de vie du produit/service, depuis la détection du besoin client à sa satisfaction,
- les processus de support (de soutien) : Ils contribuent au bon déroulement des autres processus en leur apportant les ressources nécessaires. Ils ne créent pas de valeur directement perceptible par le client mais il est nécessaire au bon fonctionnement de l'entreprise.

Les éléments d'entrée d'un processus sont généralement les éléments de sortie d'autres processus. De plus, dans un processus donné, il est également possible de faire des sous processus.

- Le management par approche système

La compréhension et la gestion des processus comme un système participent à l'efficacité et l'efficience de l'entreprise pour atteindre ses objectifs.

- L'amélioration continue

Le principe d'amélioration continue est le principal objectif de toute entreprise, avec pour ambition de mieux faire.

De nombreux outils ont été développés pour accompagner les entreprises dans cette démarche. Ils seront détaillés dans le paragraphe suivant.

- La prise de décision fondée sur des preuves

La prise de décision comporte toujours une certaine incertitude et implique souvent des interprétations qui peuvent être subjectives. Par ce principe, la prise de décision doit d'avantage reposer sur des relations de cause à effets. L'analyse des faits et des données doit conduire à une décision objective qui repose sur des données vérifiées, fiables, précises et disponibles.

- Le management des relations avec les parties intéressées

Les parties intéressées ont une influence sur les performances d'une entreprise. Pour que celles-ci soient durables, il est nécessaire de développer une collaboration qui soit gagnant / gagnant pour les deux parties (exemple : entreprise/fournisseurs)

II.3. Les outils de la Qualité

De nombreux outils Qualité existent, seuls les plus pertinents pour le sujet développé ensuite dans cette thèse, sont détaillés dans ce paragraphe.

II.3.1. Le QQQQCP

Le QQQQCP, également appelé méthode de questionnement est un système de questionnement empirique, qui permet de structurer les informations sur un sujet. Les questions sont les suivantes: Qui? Quoi? Où? Quand? Comment? Pourquoi?

L'analyse de ces questions permet de mieux comprendre le problème et d'en définir les causes et les actions à apporter.

II.3.2. Les 5 Pourquoi

Les 5 pourquoi ou 5 Why, est une méthodologie qui consiste à répondre plusieurs fois de suite, en l'occurrence 5 fois, à la question pourquoi.

L'objectif est de remonter à la cause racine d'une anomalie en répondant systématiquement à la question précédente par pourquoi.

II.3.3. Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, également appelé la méthode des 5 M ou diagramme de causes/effet, est une représentation structurée de toutes les causes qui conduisent à une situation. Le schéma comprend 5 facteurs : Main-d'œuvre, Machine, Matières, Méthodes et Milieu (voir Figure 6). Cette méthode permet de décomposer une situation ou un problème selon plusieurs dimensions.

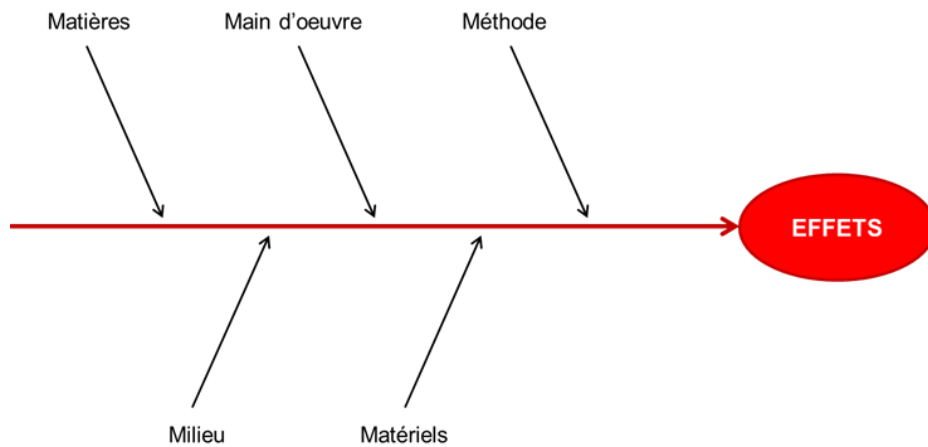


Figure 6: Diagramme d'Ishikawa

II.3.4. Le diagramme de Pareto (22)

Le diagramme de Pareto permet de hiérarchiser des problèmes en fonction de leur occurrence, ceci afin de sélectionner les problèmes les plus importants. L'objectif est de mettre en évidence les causes principales afin d'agir de manière sélective sur celles-ci.

Le diagramme de Pareto, est un graphique qui repose sur la loi empirique du 80/20. La Figure 7 représente ce principe.



Figure 7: Principe des 80/20 (22)

Il fait apparaître les causes les plus importantes qui sont à l'origine du plus grand nombre d'effets : environ 80 % des effets sont le produit de 20 % des causes. Le diagramme de Pareto est un diagramme en colonnes, exposant et classant, par ordre décroissant d'importance, les causes. La hauteur des colonnes est proportionnelle à l'importance de chaque cause, comme illustré par l'exemple donné en Figure 8.

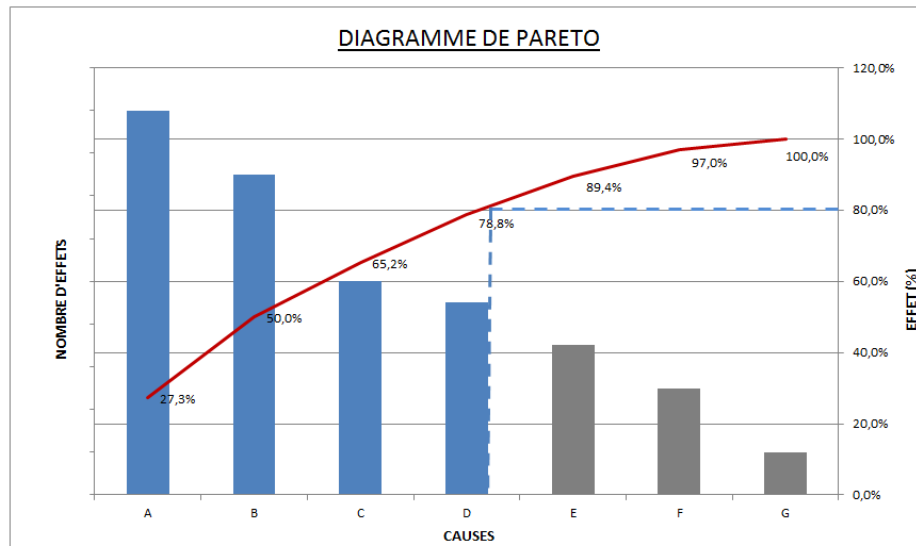


Figure 8: Diagramme de Pareto

Les causes les plus fréquentes se situent dans la partie gauche du graphique. Ainsi, d'après l'exemple donné par la Figure 8, les causes A, B, C et D représentent 80% des Effets. Ces causes nécessitent donc une analyse approfondie pour définir des actions correctrices.

II.4. La gestion des déviations

L'identification des déviations est un élément majeur dans la démarche qualité. En effet, une anomalie ou un écart peuvent être observés à tout moment, traduisant une déviation entre le résultat et sa spécification.

Parmi l'ensemble des anomalies enregistrées par une entreprise, les anomalies de type qualité sont les plus courantes. Toutes les anomalies n'ont pas la même importance au regard des risques qu'ils encourent.

Une déviation fait le plus souvent l'objet d'une investigation, c'est à dire une enquête pour déterminer les causes premières et évaluer l'impact qualité. L'objectif est de comprendre l'origine de la déviation afin de mettre en place une action corrective ou préventive et éviter que le problème ne se reproduise.

La gestion d'une anomalie se divise en plusieurs étapes :

- Détection et description de l'écart

Lorsque l'écart est observé, il doit être décrit de la manière la plus complète possible et tracé par écrit. C'est le premier élément de l'investigation.

- Analyse de l'écart

L'analyse de l'écart permet de critériser la déviation suivant son impact.

La classification de l'événement est généralement basée sur :

- L'impact sur le produit,
- La compliance aux Bonnes Pratiques,
- L'identification de la cause racine (Root Cause),

L'objectif de l'analyse de la cause première est de trouver les causes racines.

Les méthodologies pour rechercher la cause première dépendent de la complexité de la déviation : méthode des 5 pourquoi ou 5M, ou mise en place de groupe de travail

La Figure 9, propose un exemple de démarche qualité permettant l'identification de la cause racine, à l'aide des méthodes exposées dans le paragraphe précédent.

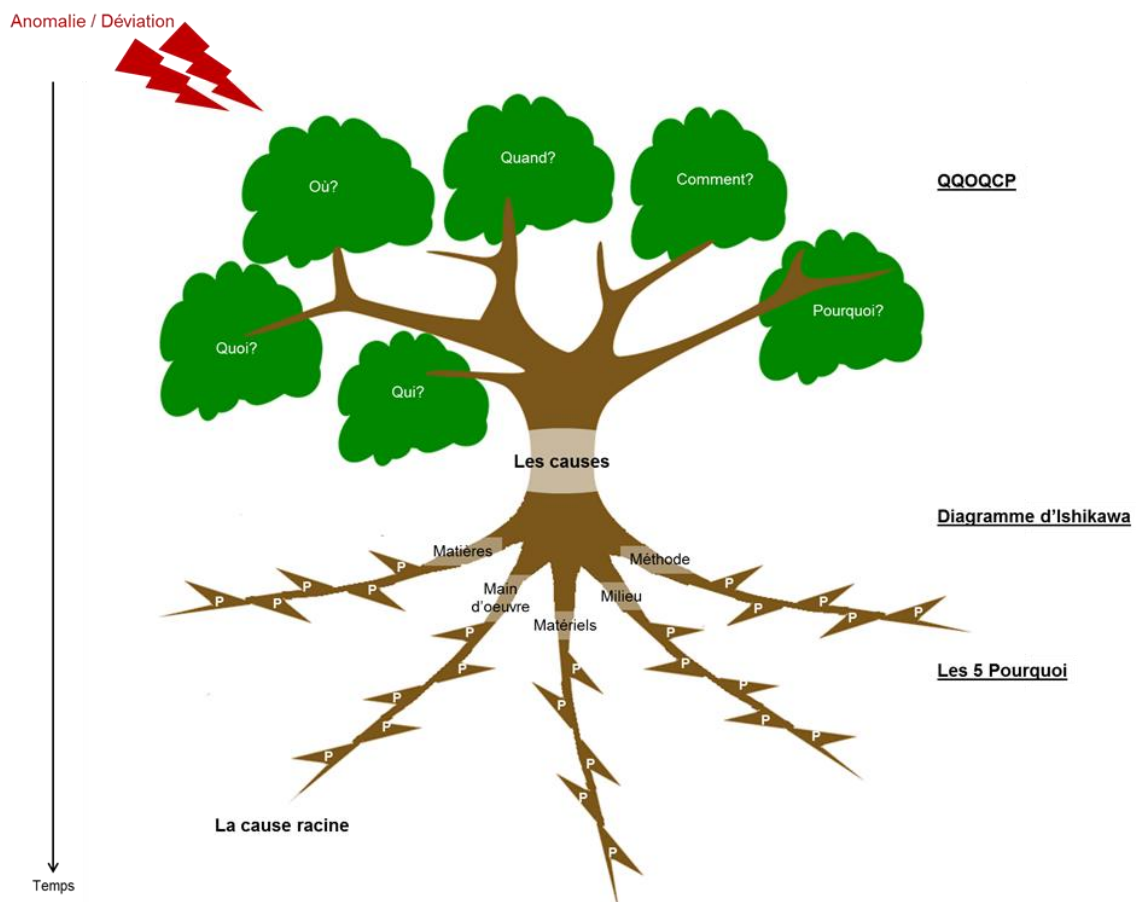


Figure 9: Détermination des causes d'une déviation

- Décision qualité

Un expert évalue l'impact Qualité de l'évènement, en tenant compte des éléments de l'enquête.

- Définition d'actions correctives et/ou préventives

La détermination de la cause conduit à la proposition d'Actions de Correction, d'Actions Correctives ou d'Actions Préventives, appelées CAPAs (Corrective Action Preventive Action).

- une Action de Correction est une action prise pour éliminer une non-conformité détectée,
- une Action Corrective est prise pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence,
- une Action Préventive est prise pour éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence

Une fois mises en place, il convient de suivre l'efficacité de ces actions.

- Les Change Control

Toute modification pouvant potentiellement affecter un produit (sa composition, qualitative et quantitative, sa qualité, sa pureté, son aspect, sa stabilité...) et pouvant entraîner une modification des dossiers déposés, doit faire l'objet d'un Change Control.

Le Change Control est une exigence réglementaire. Il doit être mis en place afin de garantir la maîtrise des procédés et la qualité des produits. Bien que les produits pharmaceutiques fabriqués doivent être en conformité avec les informations décrites et validées par les exigences réglementaires ; au quotidien, des modifications ou déviations peuvent survenir. Celles-ci peuvent amener à des variations par rapport aux informations déposées dans l'AMM. C'est la raison pour laquelle, l'industriel doit évaluer les conséquences des impacts potentiels pour toute modification.

Les Change Control consistent à évaluer pour une demande de changements donnée, les impacts sur la qualité du produit, sur la maîtrise du procédé et sur l'aspect hygiène, sécurité et environnement. Les changements doivent également être conformes aux BPF et aux exigences fixées par ICH. Les modifications peuvent être mise en place, une fois le Change Control validé.

II.5. L'évaluation du processus qualité

Comme défini précédemment (chapitre II.1), la qualité peut être perçue de manière objective, avec la mise en place d'indicateurs reflétant la performance de l'entreprise, ou de manière subjective, par l'évaluation de la satisfaction client. Ainsi mesurer la qualité correspond à évaluer ces deux aspects.

Divers outils sont mis en place dans les entreprises pour évaluer le système qualité. Ces outils, appelés indicateurs, permettent d'évaluer fréquemment un fait précis présentant un impact sur la satisfaction client ou sur la performance de l'entreprise.

II.5.1. L'outil SWOT (23)

Pour évaluer la démarche qualité d'une entreprise, il est important de faire un état des lieux de la situation de l'entreprise, afin de déterminer les axes d'action et ainsi de définir les besoins et les objectifs initiaux, pré-requis à la mise en place d'indicateurs.

La matrice SWOT est un outil d'analyse stratégique de l'entreprise qui permet de réaliser une vision synthétique pour une situation donnée. Cette matrice permet de séparer ce qui relève de l'environnement des caractéristiques particulières de l'entreprise.

Le terme SWOT vient des initiales des mots anglais : Strengths (Forces), Weaknesses (Faiblesses), Opportunities (Opportunités) et Threats (Menaces). Cet outil se présente comme indiqué dans le Tableau 6 :

Tableau 6: Matrice SWOT (23)

	POSITIF	NEGATIF
INTERNE	Forces	Faiblesses
EXTERNE	Opportunités	Menaces

Le diagnostic interne conduit à identifier :

- les Forces : facteurs internes positifs à l'entreprise, qui lui procurent des avantages réels sur les concurrents,
- les Faiblesses de l'entreprise : facteurs internes négatifs pour l'entreprise, qui peuvent se révéler néfastes pour l'organisation vis à vis de la concurrence.

Les forces et les faiblesses sont connues par l'entreprise, il est possible d'agir dessus, pour les faire évoluer et les contrôler.

Le diagnostic externe consiste à lister :

- les Opportunités, qui sont propres à l'environnement dans lequel évolue l'entreprise et peuvent procurer un avantage concurrentiel à l'entreprise,
- les Menaces, qui sont des situations défavorables pouvant influencer négativement les performances de l'entreprise,

II.5.2. Les indicateurs

Les indicateurs doivent être observables et mesurables. Ils identifient, de façon qualitative ou quantitative, une amélioration ou une dégradation d'un comportement d'un procédé.

II.5.2.1. Les enjeux des indicateurs (24)

Un indicateur est perçu comme un instrument de mesure qui permet :

- une mesure en amont : évaluer un phénomène initial par rapport à un objectif fixé. Les objectifs portent sur la satisfaction clients (respect des délais, les retours) ou la performance de l'entreprise (le taux de non-conformité, d'écarts),
- une mesure en cours de démarche : suivre l'évolution d'un phénomène donné (taux de progression, d'avancement),
- une mesure en aval : évaluer les résultats obtenus

Il est indispensable de définir des indicateurs en relation avec les objectifs fixés puis de définir clairement comment ces indicateurs seront établis.

Appliqués dans le cadre d'une amélioration continue, ils facilitent la prise de décision et prennent sens, si et seulement si, leur usage est clarifié et justifié.

De plus, pour que l'indicateur soit pertinent dans ses données, il faut :

- déterminer les paramètres sur lesquels l'entreprise souhaite progresser et ceux qui nécessitent un suivi permanent,
- avoir une bonne connaissance technique et du terrain afin de définir le flux et l'ensemble des acteurs qui impactent les paramètres à suivre,
- identifier les données quantitatives pertinentes qui permettront de suivre et d'évaluer ces différents paramètres

Un bon indicateur doit être « SMART ». C'est un outil très utilisé dans les entreprises :

- **Spécifique** : il doit être pertinent, concret et facilement compréhensible,
- **Mesurable** : il doit être quantifié de manière précise et juste,
- **Acceptable** : il doit être pratique et réalisable par le ou les personnes qui vont se voir appliquer cet indicateur,
- **Réaliste**: il doit traduire correctement le phénomène observé et amener à des objectifs atteignables,
- **Temporel**: il doit garder la même signification et la même pertinence d'une période à l'autre.

De plus, lors de la mise en place d'indicateurs, il est important de définir les personnes responsables de leur gestion et de leur suivi, afin d'assurer leur reproductibilité.

II.5.2.2. Le suivi des indicateurs

La mesure de la satisfaction renseigne sur la perception que les clients ont de la qualité du processus. La satisfaction est donc une évaluation subjective de la qualité intrinsèque.

La satisfaction des clients est obtenue en reliant un certain nombre de critères déterminés entre les clients et l'entreprise, lors d'entretiens individuels ou collectifs. La mesure peut s'effectuer à l'aide de questionnaires de satisfaction, ayant un système de cotation qui permet de classer individuellement chaque témoignage et d'en extraire une donnée quantifiable.

La notion de performance d'entreprise correspond à l'atteinte d'objectifs ou de résultats attendus, et plus largement à la création de valeur. Elle se caractérise par son efficacité, son efficacie et sa pertinence, comme indiqué dans la Figure 10.

Ainsi l'entreprise cherche à suivre régulièrement les trois paramètres suivants :

- La notion de pertinence traduit l'adéquation des ressources aux objectifs,
- La notion d'efficacie traduit l'adéquation des résultats aux objectifs, elle amène à se poser les questions suivantes : dans quelle mesure les effets obtenus sont-ils conformes aux objectifs retenus et aux effets attendus? Comment aurait-on pu optimiser les effets observés?

- La notion d'efficacité traduit l'adéquation des ressources aux résultats et amène à se poser les questions suivantes: quels moyens (matériels, humains, financiers,...) ont effectivement été mobilisés? Les effets obtenus sont-ils en adéquation avec l'ensemble des moyens mobilisés? Aurait-on pu atteindre les mêmes résultats à moindre coût?

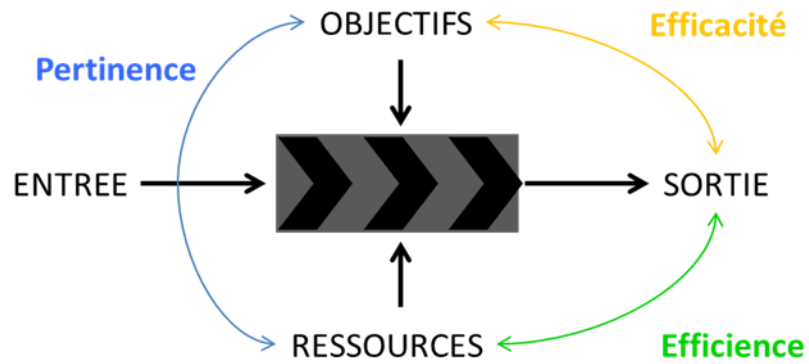


Figure 10: Illustration de la performance de l'entreprise

III. La Production des Principes Actifs

III.1. Présentation de la chaîne de production et des étapes clés de la production de Principes Actifs pulvérulents

III.1.1. La chaîne de production

La synthèse d'un produit chimique comporte plusieurs étapes, le produit issu d'une étape devient la matière première de 'l'étape suivante jusqu'à l'obtention du produit fini.

Les produits chimiques dits intermédiaires, peuvent, pour diverses raisons (techniques, financières et juridiques), être transférés d'une usine de synthèse organique à une autre.

Le schéma général (voir

Figure 11) de la synthèse d'une molécule peut se détailler de la manière suivante. La chaîne de production se compose d'une suite de réacteurs où ont lieu les différentes réactions chimiques conduisant à la synthèse du produit désiré. Le produit synthétisé, se trouvant sous forme liquide, est ensuite filtré afin d'éliminer toute substance étrangère. Il est ensuite dirigé dans un dernier réacteur, appelé cristalliseur, afin d'obtenir le produit sous forme solide. La cristallisation seule ne permet pas d'obtenir un produit sec, il est alors réalisé un séchage final. Le produit est ensuite conditionné dans des fûts ou des Big-Bags, pour ensuite être livré aux clients.

La diversité et la complexité de la chimie des molécules actives, conduit l'entreprise à organiser sa production par campagne. La plupart des produits sont fabriqués lors d'une série de réactions par lots, permettant ainsi d'adapter les installations en fonction des besoins de chaque procédé.

Les réacteurs dits multivalents représentent l'équipement principal pour les opérations de synthèse chimique. Ce sont des cuves sous pression, garnies intérieurement d'acier inoxydable, de verre ou d'un alliage métallique. Les réactions chimiques qui ont lieu dans les cuves peuvent impacter la cuve (agents corrosifs, inflammables). Ainsi, les propriétés physiques des matériaux qui constituent la cuve varient selon la nature des réactions chimiques.

Les réacteurs multivalents comportent les éléments suivants :

- une double paroi et des serpentins où circulent de l'eau de refroidissement, de la vapeur ou des fluides frigoporteurs. La cuve du réacteur peut ainsi être chauffée ou refroidie selon les cas,
- un axe d'agitateurs,
- plusieurs orifices d'entrée et de sortie qui permettent de le connecter à d'autres cuves ou appareils et de l'alimenter en matières premières.
- des instruments de mesure : le suivi de la température, pression, ou masse permet de contrôler les processus chimiques au sein du réacteur.

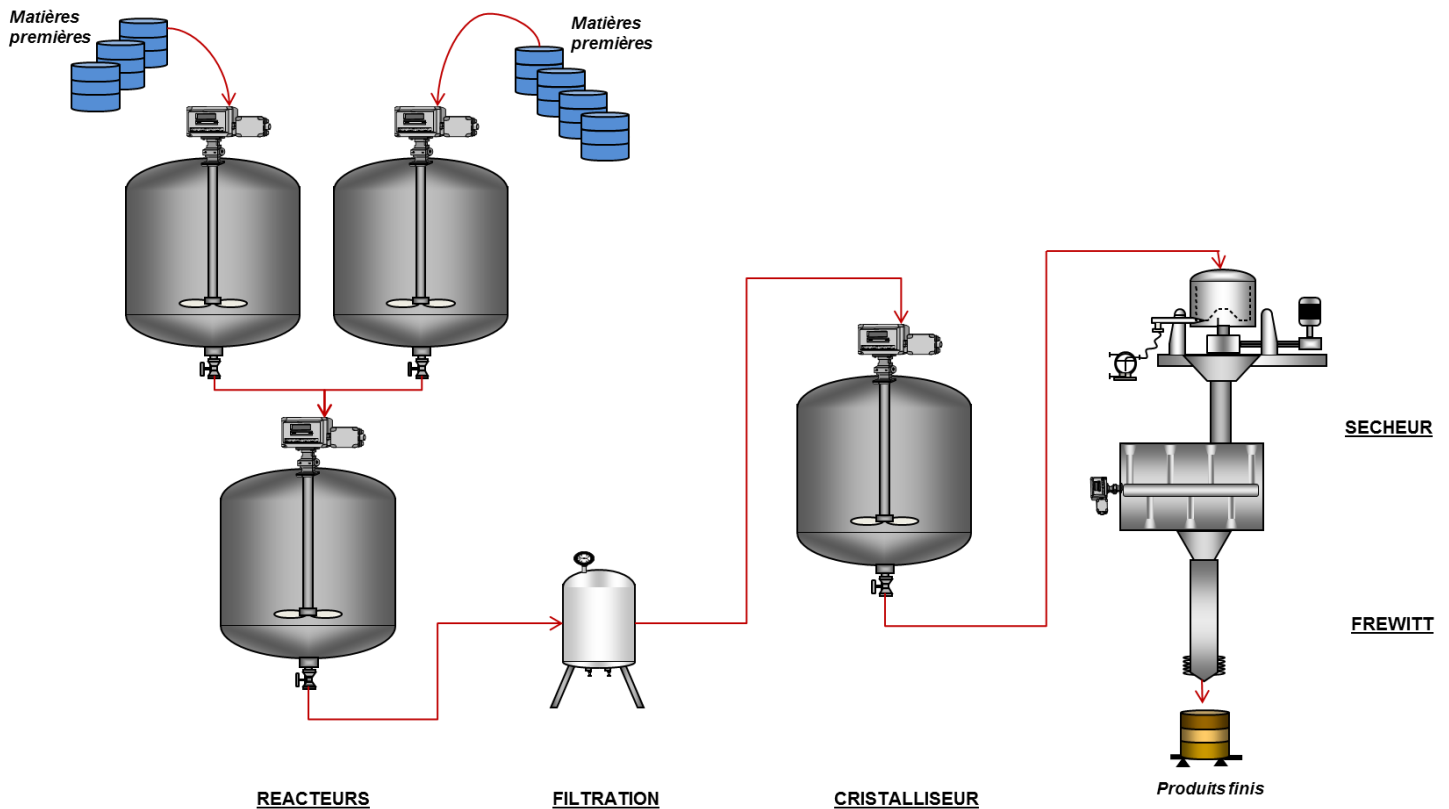


Figure 11: Flux de production de Principes actifs

Selon sa conception et ses caractéristiques et selon les nécessités du processus chimique, un réacteur peut fonctionner sous pression élevée ou sous un vide peu poussé.

Les réacteurs sont également reliés à des échangeurs de chaleur, pour réchauffer ou refroidir le milieu réactionnel et condenser les vapeurs des solvants chauffés au-dessus de leur point d'ébullition, ce qui entraîne un reflux ou un recyclage des vapeurs condensées.

III.1.2. Le nettoyage

III.1.2.1. Objectif du nettoyage

L'opération de nettoyage fait partie intégrante de la production. Elle concerne les locaux et les installations, elle est également le garant de la qualité du produit fini, dans la lutte contre les contaminations. La contamination d'un produit peut présenter un risque pour le patient, d'où la nécessité de la connaître et de la contrôler.

Selon les BPF, les contaminations se définissent comme « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. »(17)

Les « impuretés » citées, sont des agents contaminants qui peuvent être de trois natures différentes :

- Les contaminants chimiques ; les substances contaminantes sont des produits ou substances de composition chimique connue (matières premières, principes actifs, intermédiaires de synthèse et agents de nettoyage).
- Les contaminants particuliers : Les contaminants à l'origine de la contamination particulière peuvent être très variés. Il s'agit de particules non viables, inertes, qui ne rentrent pas dans la composition des produits et qui proviennent de l'environnement (personnel, équipement, air...),
- Les contaminants microbiologiques : Les contaminants retrouvés dans les bio-contaminations sont des micro-organismes. Il s'agit de bactéries, levures, moisissures, virus qui peuvent se développer dans des conditions qui leur sont propices (température, humidité, pH, milieu nutritif),

A ces types de contaminant, s'ajoute la notion de contamination croisée. La contamination croisée est définie par les BPF comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit »(17). Elle peut se produire à toutes les étapes de fabrication.

Le nettoyage vise donc à éliminer ou à diminuer de façon très nette le risque de contamination. Cette activité est d'autant plus importante pour les entreprises à multi-produits utilisant des équipements polyvalents pour lesquels les risques de contamination croisée sont plus élevés.

III.1.2.2. Les différentes actions et méthodes de nettoyage

L'efficacité du nettoyage dépend de quatre facteurs interdépendants, donnés dans le cercle de Sinner (voir Figure 12) (25) :

- Action Chimique : Action d'une solution détergente alcaline ou acide,
- Action Mécanique : Action apportée par l'utilisation de matériel qui engendre un frottement et une pression,
- Température : température à laquelle le nettoyage est réalisé, la chaleur augmente la capacité détergente, accélère le processus de nettoyage et diminue le besoin d'action mécanique,
- Temps d'action : c'est le temps d'action chimique couplée à l'action mécanique

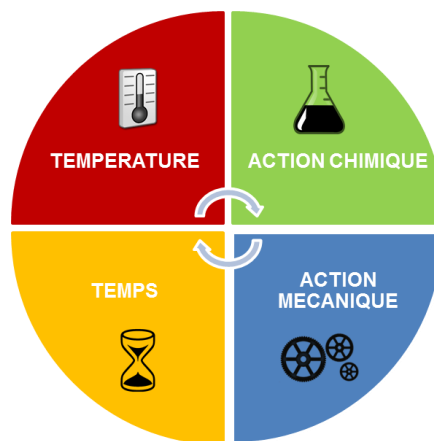


Figure 12: Cercle de Sinner (26)

Il existe trois méthodes de nettoyage :

- Le nettoyage manuel, réalisé par les opérateurs. Ce mode de nettoyage est intéressant pour les petites pièces ou les zones difficiles à nettoyer,
- Le nettoyage semi-automatique, se caractérise par un enchaînement d'opérations manuelles et automatiques,
- Le nettoyage automatique. L'équipement est nettoyé sans démontage préalable, les buses de nettoyage sont présentes à l'intérieur de l'équipement.

III.1.3. Le contrôle qualité

Les produits de santé étant fortement soumis à la réglementation, il est nécessaire de contrôler la qualité des produits et leur conformité pendant toute la durée de leur fabrication.

Le principe du contrôle qualité et les outils utilisés sont décrits dans le paragraphe suivant.

III.1.3.1. Contrôle qualité des produits

Des contrôles sont réalisés à différents niveaux (produits, matériel...) tout au long de la chaîne de production.

- Contrôle en amont de la campagne de production :

Divers contrôles sont réalisés avant le démarrage de la production afin de s'assurer de la qualité des matières premières et du matériel utilisés. Ces contrôles sont de deux types :

- Contrôles analytiques : Matières premières, Solvants, Eau purifiée...
- Contrôles visuels : propreté des équipements, caractéristiques des conditionnements...

- Contrôle en cours de fabrication

Pendant la fabrication, des contrôles réguliers sont réalisés sur les paramètres de fabrication, et sur les produits intermédiaires. Les résultats sont reportés ensuite dans le dossier de lot.

Des relevés réguliers sont réalisés au niveau de la production sur des paramètres du procédé (température, agitation, pression...), et des contrôles analytiques propres à chaque synthèse sont également réalisés sur le produit en solution durant la fabrication.

- Contrôle en fin de production

En fin de production, le produit obtenu est contrôlé analytiquement selon des spécifications bien établies, définies par sa monographie. Des échantillons sont placés en stabilité, soit un lot par année. De plus, l'efficacité du nettoyage des équipements est également vérifiée à cette étape.

III.1.3.2. Les méthodes analytiques

III.1.3.2.1. Présentation des méthodes utilisées

Toutes les méthodes d'analyse mises en œuvre par le laboratoire de contrôle qualité sont enregistrées sous forme de procédures analytiques, qui décrivent en détail le protocole à suivre pour effectuer l'analyse.

De nombreux contrôles sont réalisés tout au long de la chaîne de production, afin de déterminer des caractéristiques physiques ou chimiques du produit (voir Tableau 7).

Tableau 7: Exemples de contrôles qualité

Caractéristiques chimiques	Caractéristiques physiques
- Spectrométrie (UV, IR)	- Activité optique
- Chromatographie (HPLC, CG)	- Densité
- Chimie humide (titre, teneur en eau, perte à la dessiccation, pH, conductimétrie)	- Granulométrie
	- Indice de réfraction

Les méthodes analytiques peuvent également être classées en deux catégories (27) :

- Tests de l'analyte:
 - Test d'identification qui garantit l'identité d'un analyte dans un échantillon, normalement réalisé par comparaison d'une propriété de l'échantillon à une valeur de référence,
 - Tests quantitatifs du produit, destinés à mesurer la quantité d'analyte présent dans un échantillon,
- Tests d'impuretés, qui reflètent la pureté de l'échantillon. Ces tests sont quantitatifs pour une impureté donnée.

III.1.3.2.2. Caractéristiques des méthodes

De nombreux critères sont pris en compte pour choisir une méthode d'analyse qui fournira un résultat validé et incontestable appelé donnée analytique. Afin d'évaluer la performance d'une méthode analytique, diverses caractéristiques vont être étudiées. (28) (29)

- Sélectivité, Spécificité

La sélectivité peut se définir comme l'aptitude de la méthode d'analyse à discerner un analyte donné dans un mélange complexe. Elle renseigne sur le fait que la réponse mesurée n'est pas perturbée par des espèces physicochimiques autres que l'analyte étudié.

- L'exactitude : justesse et fidélité

L'exactitude représente l'accord entre le résultat d'une mesure et la valeur de référence de cette mesure. Elle se mesure par la justesse et la fidélité.

- La justesse représente l'écart entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais et la valeur de référence.
- La fidélité représente la dispersion des résultats, c'est la probabilité pour qu'une mesure soit représentative du résultat moyen (voir Figure 13)

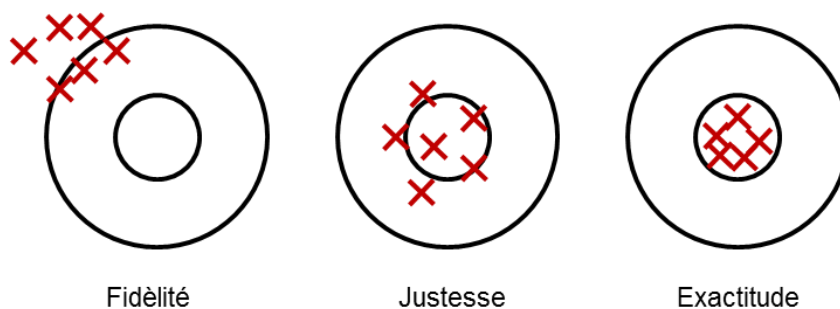


Figure 13: Représentation symbolique de la fidélité, la justesse et l'exactitude

- Répétabilité et Reproductibilité

La répétabilité représente la capacité d'une méthode à reproduire une mesure identique dans les mêmes conditions expérimentales (même méthode, même laboratoire, même opérateur, même matériel, dans un court intervalle de temps).

La reproductibilité représente la capacité d'une méthode à donner des résultats semblables pour un même protocole et sur un même échantillon homogène, mais dans des laboratoires différents et par différents opérateurs utilisant différents équipements.

- Sensibilité

La sensibilité est la capacité d'une méthode à respecter une loi linéaire entre la valeur mesurée et la valeur réelle. Plus la sensibilité est élevée plus il est facile de différencier deux échantillons pour lesquels les résultats obtenus sont voisins.

Une augmentation de la sensibilité permet également d'obtenir des limites de détection ou de quantification plus faibles.

- Capacité de détection et de quantification

La limite de détection est la plus petite quantité d'analyte pouvant être détectée dans l'échantillon mais pas nécessairement quantifiée.

La limite de quantification est la plus petite quantité d'analyte pouvant être quantifiée dans l'échantillon.

- Robustesse

La robustesse est la capacité d'une méthode à ne pas modifier la réponse lors d'une petite modification des conditions expérimentales.

Le choix d'une méthode d'analyse exige de considérer l'ensemble des propriétés qui la caractérisent, autant de critères qu'il faudra hiérarchiser en fonction du problème posé et du résultat attendu (voir Tableau 8) :

Tableau 8: Hiérarchisation des caractéristiques selon l'étude visée (27)

Tests	Principe Actif		Impuretés	
	Quantification	Identification	Quantification	Limite
Spécificité	+	+	+	+
Exactitude	+	-	+	-
Répétabilité et Reproductibilité	+	-	+	-
Sensibilité	+	-	+	-
Limite de détection	-	-	-	+
Limite de quantification	+	-	+	-
Robustesse	+	+	+	+

Légende	+	: caractéristique importante	-	: caractéristique moins importante
---------	---	------------------------------	---	------------------------------------

Il existe d'autres moyens de caractériser les méthodes analytiques, non évoqués ici et qui répondent à des problématiques industrielles de plus en plus importantes, telles que la notion d'automatisation ou de durée d'exécution, deux critères qui répondent à la contrainte économique et temporelle de chaque industrie et impactent la cadence des analyses.

III.2. Les enjeux de la production

Une entreprise doit constamment optimiser son flux allant des fournisseurs aux clients (voir Figure 14). Chaque entité décrite dans la figure peut également être étudiée séparément afin de comprendre les enjeux de chacune. Dans ce chapitre, seuls les enjeux de la production sont étudiés.

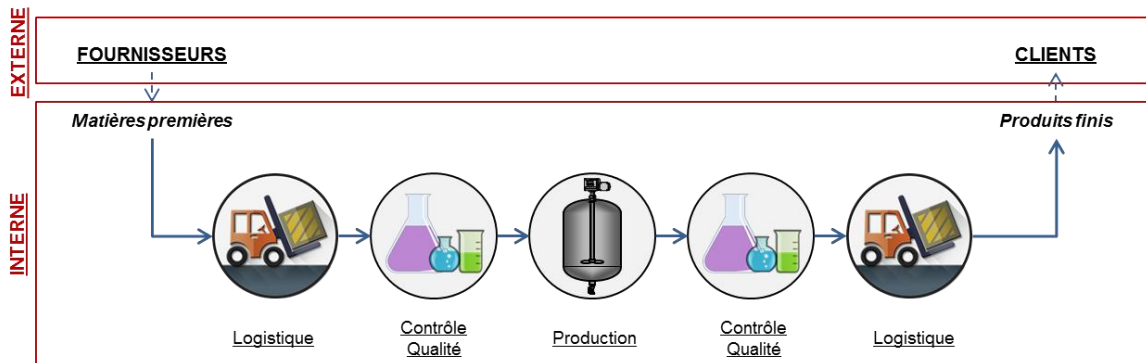


Figure 14: Processus fournisseurs-clients

Le service de production doit répondre à des enjeux de plus en plus importants (exigences clients, contraintes temporelles). Les conséquences de ceux-ci sont de l'ordre organisationnel : l'activité de production nécessite sans cesse une réévaluation et une réorganisation. Le Tableau 9, illustre, à titre d'exemple, des enjeux de la production et les contraintes qu'ils engendrent.

Tableau 9: Les enjeux de la production

Les enjeux		Contraintes pour l'organisation
Exigences clients	Des quantités de plus en plus faibles	Des séries de plus en plus courtes
	Une variabilité de plus en plus forte	Une flexibilité de plus en plus forte
	Une exigence Qualité de plus en plus étendue	Une robustesse de plus en plus importante
Contraintes temporelles	Des délais de plus en plus courts	Des temps morts de plus en plus faibles
	Une visibilité de plus en plus réduite	Une réactivité de plus en plus forte
	Une « fenêtre » de plus en plus étroite	Une précision de plus en plus forte

La gestion de production regroupe un ensemble d'activités qui participent à la conception, la planification des ressources, l'enregistrement et le contrôle des activités de production d'une entreprise.

Il est possible de définir cette notion, en répondant aux questions : Qui ? Quoi ? Quand ? Où ? Comment ? Combien ? (voir Tableau 10)

Tableau 10: Définition de la gestion de production

QUESTION	REPONSE
QUI ?	Répartition du travail par personne
QUOI ?	Définition des produits à produire
QUAND ?	Définitions des dates
OU ?	Lieux de fabrication, atelier, réacteurs
COMMENT ?	Moyens techniques, humains
COMBIEN ?	Quantités de matières premières, de produits finis

Face à la concurrence, la gestion de la production est une notion qui prend toute son importance dans l'organisation d'une entreprise, elle lui permet d'améliorer sa compétitivité.

En prenant pour exemple le suivi d'un nouveau produit mis sur le marché, celui-ci peut connaître trois phases (30) :

- La première : le nouveau produit mis sur le marché connaît une phase où la demande client est supérieure à l'offre. L'entreprise est alors libre d'appliquer ses conditions de vente.
- La deuxième : la concurrence permet la mise sur le marché de nouveaux produits semblables à ce produit, le marché pour cette gamme de produits vient à s'équilibrer. La demande est alors égale à l'offre. A cette phase, la notion de gestion de production prend son sens. Les entreprises les mieux organisées, qui présentent les marges bénéficiaires les plus importantes, pourront maintenir leurs activités.
- La troisième : dans le cas où l'offre devient supérieure à la demande, le marché est alors saturé, seules les entreprises les mieux organisées survivent. C'est dans ces situations que les rassemblements d'entreprises où les rachats d'entreprises sont observés.

La gestion de la production diffère selon les entreprises, l'environnement, les clients, les produits. Diverses méthodes sont utilisées par les entreprises pour gérer leur production en fonction de leurs besoins et attentes.

III.2.1. Conception des activités

III.2.1.1. Organisation des ateliers

La gestion de production varie également en fonction du fonctionnement des ateliers de production ; les deux principaux flux sont les suivants :

- La production en continu,
- La production en discontinu,

La production en continu, communément appelée « travail à la chaîne », se caractérise par une succession de tâches effectuées l'une à la suite de l'autre sans arrêt. Préféré pour la fabrication de produits uniques, ce type de production permet d'assurer le calibrage des équipements de production. Par conséquent, il demande une forte automatisation et un investissement financier important.

La production en discontinu est utilisée pour des quantités relativement faibles et pour des produits variés. Les appareils ne sont pas spécifiques à un produit, permettant une plus grande flexibilité des équipements de production, mais entraînant un équilibrage moins précis que précédemment.

Le Tableau 11, résume les principales caractéristiques de ces deux flux.

Tableau 11: comparaison continu discontinu (31)

Caractéristiques	Continu	Discontinu
Implantation	Flux linéaires	Flux complexes
Produits	Uniques	Multiples
Flexibilité	Lignes de production spécialisées, peu de flexibilité	Lignes de production généralistes, bonne flexibilité
Stocks intermédiaires	Faibles	Importants
Délais	Faibles	Longs

III.2.1.2. Gestion des stocks

Les stocks sont gérés en fonction des commandes. Il existe trois principaux mode de gestion de commande :

- La gestion sur stock
- La production sur commande
- La production avec anticipation limitée

La gestion sur stock est choisie lorsque le délai de fabrication est supérieur au délai accepté par le client. Ce mode de gestion nécessite de produire avant d'avoir reçu la commande du client.

La production sur commande, consiste à approvisionner et à produire uniquement lorsque les commandes des clients sont effectuées. Pour l'entreprise c'est le cas idéal car elle produit uniquement ce qu'elle vend.

La production avec anticipation limitée combine les deux méthodes précédentes. Elle consiste à anticiper une partie des approvisionnements et de la production, pour pouvoir produire et finaliser le produit à la demande des clients.

III.2.1.3. Gestion des flux

Comme vu précédemment, il existe plusieurs types de vente. Le type de vente influence également la gestion des flux, on en dénombre deux principaux :

- Les flux poussés,
- Les flux tirés,

On parle de flux poussé, lorsque sur un processus de fabrication, constitué d'une succession d'étapes, les opérations terminées sur un poste sont transférées sur le poste suivant. C'est la disponibilité du produit venant de l'amont qui déclenche l'étape suivante de fabrication. Cette méthode de production implique le stockage des produits finis avant leur commercialisation.

A l'inverse, pour les flux tirés, les ordres de fabrication sont réalisés uniquement dans le cas où le poste aval en a le besoin.

III.2.2. Planification

La planification consiste, à partir des commandes fermes ou prévisionnelles de clients, à définir l'ordre de passage des fabrications et ensuite à réaliser le lancement et le suivi de la production.

III.2.3. Enregistrement et contrôle de la production

Le suivi de l'enregistrement afin d'assurer la traçabilité des actions menées ainsi que le contrôle de la production sont encadrés par le service de Qualité.

Le suivi concerne aussi tous les champs d'action décrits par la méthode des 5M :

- Main d'œuvre : suivi de l'avancement des OF,
- Matériel : suivi des paramètres des appareils (températures, pression...),
- Matières : suivi de l'engagement des matières, quantité, numéro de lots,
- Méthodes : suivi des instructions de travail,
- Milieu : suivi des conditions environnementales (qualité de l'air), nettoyage des salles et réacteurs.

III.2.4. Méthodes de gestion de la production

Les différentes méthodes de gestion de la production sont généralement formalisées sous forme d'outils facilitant leur mise en œuvre pratique (32) :

- MANUFACTURING RESSOURCES PLANNING TWO : MRP2 effectue une planification des lancements de production en tenant compte des capacités des ressources par période,
- JUSTE A TEMPS : Méthode de gestion de la production qui consiste à minimiser les stocks et les en-cours de fabrication pour produire seulement selon les besoins (réduction des stocks, suppression des gaspillages ...),
- JALONNEMENT : Méthode de gestion de la production qui consiste à échelonner et jalonner dans le temps des opérations successives,
- KANBAN : Méthode ou outil de gestion de la production par autorégulation de la production en fonction des quantités consommées,
- GANTT : Méthode ou outil de gestion de la production qui consiste à déterminer le meilleur positionnement des tâches à effectuer,
- PERT : Méthode ou outil de gestion de la production qui consiste à déterminer les liaisons entre les tâches et les chemins critiques,

- SMED : Méthode ou outil Single Minute Exchange of Die qui a pour objectif de réduire les temps de changement de campagne,
- Classement ABC : Méthode permettant à partir de critères de mettre en évidence les facteurs importants, sur la base du principe de Pareto, qui veut que 80% des conséquences soient issues de 20% des causes.

III.3. Caractéristiques des Principes Actifs à contrôler dans le cadre d'une production industrielle

III.3.1. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs

Un Principe actif présente une activité thérapeutique sur l'organisme, comme le définit la pharmacologie, mais l'effet de l'organisme sur la molécule peut également influencer sur son activité. Le Principe actif est perçu comme un xénobiotique par le corps qui met en place des actions pour l'éliminer.

L'activité thérapeutique d'un principe actif dépend de ses propriétés physico-chimiques intrinsèques (masse moléculaire, conformation, stéréochimie...) et de sa mise à disposition dans l'organisme. Cette dernière notion dépend de trois éléments : la biopharmacie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. La biopharmacie désigne la transformation du médicament dans l'organisme, la pharmacocinétique décrit le devenir du principe actif dans l'organisme et la pharmacodynamie représente la capacité du principe actif dans l'organisme, à donner un effet pharmacologique.

III.3.1.1. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs sur la forme galénique du médicament

La voie d'administration d'un médicament correspond à la manière dont le médicament est administré au malade. Plusieurs voies d'administration peuvent être utilisées pour une même molécule. Pour une voie donnée, des formes galéniques diverses peuvent être utilisées (voir Figure 15).

La voie d'administration d'un médicament définit également le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action (voir Figure 16).

Le principe actif subi alors des transformations et des contraintes au sein de l'organisme. Ainsi, la biodisponibilité des molécules peut considérablement varier, suivant la forme galénique choisie.

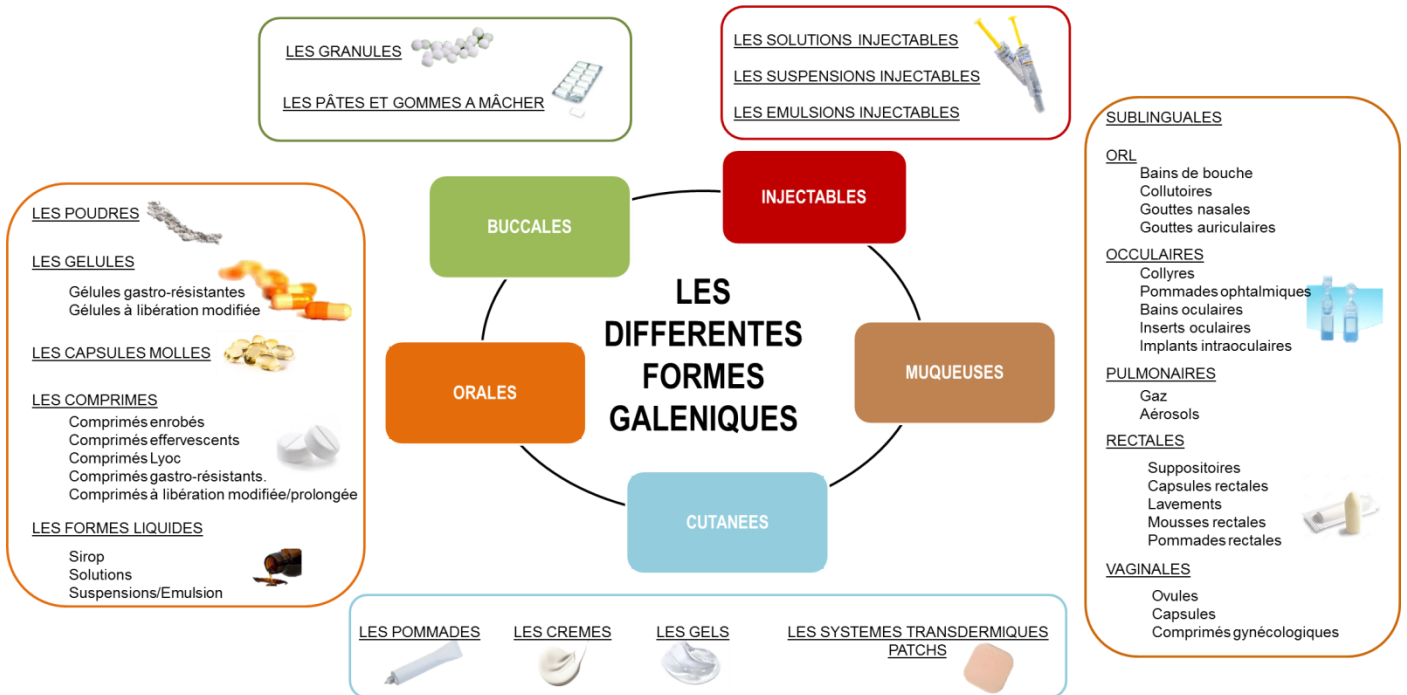


Figure 15: Différentes formes pharmaceutiques selon la voie d'administration

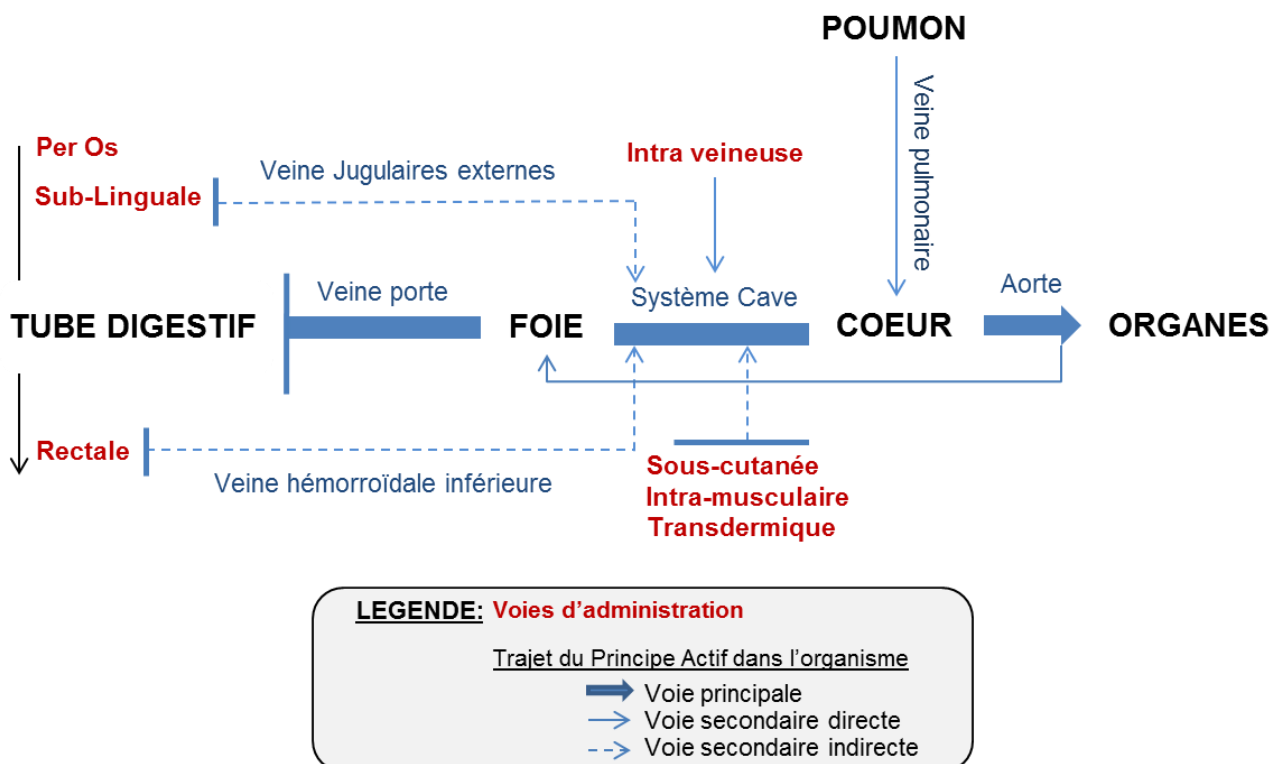


Figure 16: Les voies d'administration et le passage dans l'organisme (33)

Un médicament peut également être vu comme un objet technique et industriel, défini par la pharmacotechnie.

L'objectif de la pharmacotechnie est de garantir la reproductibilité des procédés, de rationaliser la production, de simplifier les formules et de développer des formules et des procédés robustes.

Il est également connu que les propriétés technologiques des Principes Actifs peuvent varier selon les caractéristiques physico-chimiques : par exemple, la comprimabilité et la capacité d'écoulement d'une poudre dépendent notamment de sa granulométrie et de sa structure cristalline. La maîtrise des caractéristiques du Principe Actif est ainsi essentielle pour garantir une production de la forme galénique avec le moins de difficultés techniques possible et des propriétés finales constantes.

III.3.1.2. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs sur la phase biopharmaceutique

Un médicament est un système de délivrance du principe actif. Après administration au patient, une succession d'événements se déroulent, conduisant à la mise à disposition de la molécule thérapeutique dans l'organisme. Il s'agit de la phase biopharmaceutique qui correspond à la libération puis à la dissolution *in vivo* et à l'absorption d'une molécule active à partir d'une forme pharmaceutique.

La forme galénique joue alors un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du principe actif.

La phase biopharmaceutique comprend trois étapes : la libération, la dissolution et l'absorption, comme décrit dans la Figure 17. (34)



Figure 17: Phase biopharmaceutique

La première étape de libération repose sur la mise à disposition du Principe Actif après l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide.

Elle est suivie par l'étape de dissolution, au cours de laquelle a lieu la dispersion moléculaire du principe actif au niveau du site d'absorption. Les caractéristiques physico-chimiques d'un principe actif affectent l'étape de dissolution. Elles sont définies dans la partie III.3.2 Caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs.

Il existe des formes galéniques particulières, qui permettent d'avoir des cinétiques de libération spécifiques :

- forme à libération prolongée (LP) : libère progressivement le principe actif, afin de maintenir plus longtemps l'effet thérapeutique,
- forme à libération retardée : libère le principe actif au niveau de l'intestin pour permettre l'absorption de la molécule active à ce niveau du système digestif et non dans l'estomac,

L'étape d'absorption, dernière de la phase biopharmaceutique, correspond également à la première phase de la phase suivante : la phase pharmacocinétique.

Ainsi la phase biopharmaceutique dépend de 3 facteurs :

- la formulation galénique,
- les caractéristiques physicochimiques du principe actif : solubilité, granulométrie...
- les caractéristiques physiologiques et biologiques du milieu dans lequel le principe actif est absorbé.

III.3.1.3. Impact des caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs sur la phase pharmacocinétique

La phase pharmacocinétique représente la succession d'évènements subis par le PA lorsqu'il se trouve dans la circulation sanguine. Elle est régie par la succession de quatre étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination (voir Figure 18)

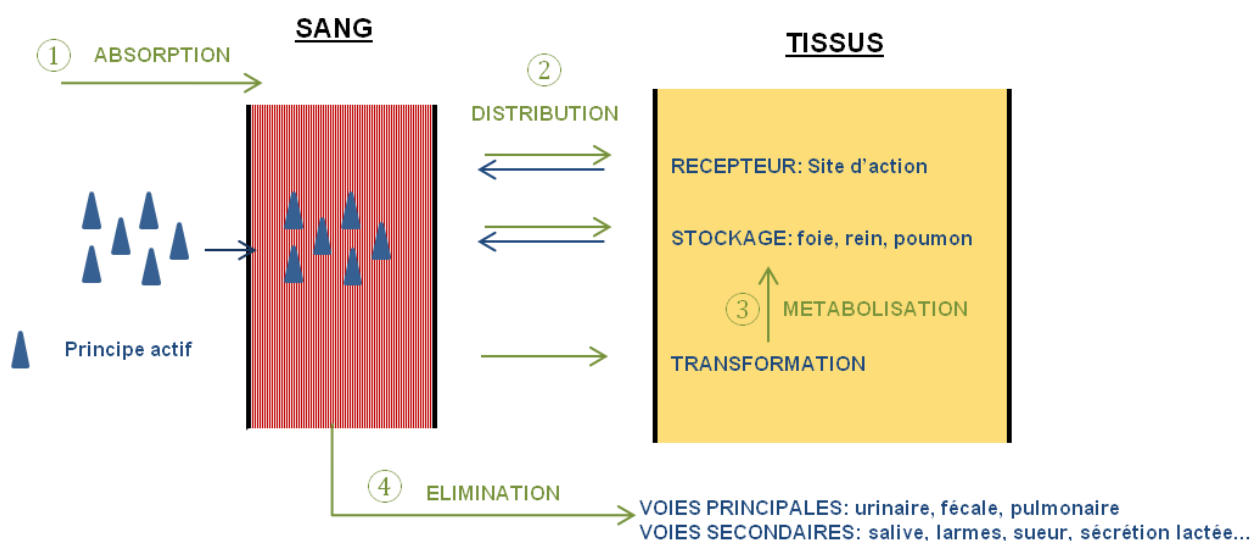


Figure 18: Représentation schématique de la phase pharmacocinétique subie par le principe actif dans l'organisme (35)

La phase pharmacocinétique est influencée par les variabilités interindividuelles, qui sont difficiles à modifier car très diverses, mais également par les propriétés chimiques des molécules qui elles peuvent être maîtrisées.

Par la connaissance des caractéristiques physicochimiques des principes actifs, il est également possible de prévoir la phase pharmacodynamique, soit le mode d'action du principe actif. Il est ainsi possible d'agir sur certains paramètres physico-chimiques des molécules pour améliorer à la fois leur distribution et leur action (voir Tableau 12).

Tableau 12: Différentes étapes de la phase pharmacocinétique

	Définition	Variables physiologiques	Influence des propriétés chimiques des molécules
Absorption	Passage du Principe actif dans la circulation sanguine à partir de son lieu d'administration.	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilité gastrique, - pH au site d'absorption, - Aires des surfaces absorbantes, - Circulation sanguine 	<ul style="list-style-type: none"> - Nature chimique, - Poids moléculaire, - Solubilité, - Coefficient de partage
Distribution	Répartition du Principe actif dans les tissus et organes	<ul style="list-style-type: none"> - Irrigation sanguine du tissu - Perméabilité des capillaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids moléculaire, - Solubilité, - Caractères acide/basique
Métabolisation	Transformation enzymatique du Principe Actif	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs physio-pathologiques - Facteurs génétiques - Associations médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids moléculaires, - Solubilité,
Elimination	Sortie de l'organisme des Principes actifs par les voies physiques	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Insuffisance rénale, hépatique - Associations médicamenteuses - Hydratation 	<ul style="list-style-type: none"> - Solubilité

Le procédé de fabrication des principes actifs tient compte de ces éléments. Ainsi les paramètres physico-chimiques critiques pour une molécule, déterminés lors de la phase de développement du principe actif, sont surveillés lors de la fabrication à l'échelle industrielle.

III.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des Principes Actifs

Des modifications physiques et chimiques des molécules peuvent avoir des conséquences sur l'activité de la molécule au sein de l'organisme (modification de la biodisponibilité, la clairance), mais également lors de la production de la forme galénique.

III.3.2.1. Solubilité :

- Définition

La solubilité caractérise la capacité d'un corps à se dissoudre dans un solvant. Selon la Pharmacopée Européenne, elle est exprimée en nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance considérée. (36)

La solubilité dépend de nombreux facteurs :

- la nature chimique du principe actif à dissoudre et celle du solvant : Les principes actifs hydrophiles sont solubles dans les solvants polaires et les principes actifs hydrophobes sont solubles dans les solvants apolaires,
- la température du milieu lors de la dissolution : la solubilité augmente avec la température,
- le pH de la solution,
- l'état tridimensionnel du principe actif : une molécule est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallin. A une température donnée, la forme cristalline la moins stable est la plus soluble. Le polymorphisme a donc son importance.

La connaissance du coefficient de partage et du coefficient d'ionisation d'un principe actif, permet de déterminer ses capacités de résorption dans l'organisme :

- Hydrophilie, lipophilie : Le coefficient de partage

Pour diffuser dans la membrane lipidique, le principe actif doit présenter une certaine solubilité. C'est sous forme non ionisée que la molécule peut diffuser dans la membrane. Seule la fraction non ionisée de la molécule est liposoluble et peut traverser les membranes.

Le coefficient de partage reflète le caractère lipophile d'une molécule. Il correspond au rapport de ses concentrations à l'équilibre dans deux phases non miscibles : la phase lipophile (solvant organique) et la phase aqueuse (eau).

- Acidité et alcalinité : Le coefficient d'ionisation (37)

Le degré d'ionisation d'une molécule dépend du pH du milieu. Ce paramètre variant dans l'organisme, voir Tableau 13, la capacité d'absorption du Principe Actif n'est pas la même dans l'estomac, l'intestin et le plasma.

Tableau 13: Variation du pH dans l'organisme

Plasma	Estomac	Jéjunum
pH = 7,4	pH = 2,0	pH = 8,0

Le coefficient d'ionisation également appelé pKa, traduit la capacité d'une molécule à traverser la paroi cellulaire dans des conditions données. Il est défini comme le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et 50% sous forme ionisée. Le rapport forme ionisée/non ionisée est défini par les équations d'Henderson-Hasselbach (voir Tableau 14).

Tableau 14: Réaction acido-basique

	Acide	Basique
Réaction	$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$	$BH^+ \leftrightarrow H^+ + B$
Ka	$Ka = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]}$	$Ka = \frac{[H^+] \cdot [B]}{[BH^+]}$
pKa	$pKa = -\log Ka = pH + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$	$pKa = -\log Ka = pH + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

Plus la constante pKa est grande, plus la dissociation d'une espèce acide à pH donné est faible, et donc plus l'acide est faible.

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve la molécule, l'ionisation d'une molécule varie, voir Tableau 15.

Tableau 15: Ionisation d'une molécule par rapport au pH du milieu

IONISATION D'UNE MOLECULE	Acide faible	Base faible
pH Alcalin	Importante	Faible
pH Acide	Faible	Importante

III.3.2.2. Stéréoisomérisation

- Enantiomères / Stéréo-isomères

- Définition

Certaines molécules sont chirales, c'est-à-dire qu'elles possèdent au moins un carbone asymétrique, qui conduit à l'échelle 2D à plusieurs formes d'énantiomères et à l'échelle 3D, à plusieurs formes de stéréo-isomères. Il convient alors de spécifier pour ces diverses formes de la molécule lesquelles sont porteuses de l'activité thérapeutique, car celle-ci peut varier complètement suivant la conformation de la molécule dans l'espace.

Lorsqu'il existe un potentiel de stéréo-isomérisation pour une molécule, il est essentiel de connaître les étapes de la synthèse où la chiralité est obtenue, afin de mettre en place un procédé de fabrication adapté pour obtenir la forme souhaitée.

Historiquement des cas d'énantiomères ont eu des répercussions importantes, tel est le cas de la tragédie du Thalidomide. Ce médicament prescrit pour les femmes enceintes pour traiter le stress et les nausées, a été responsable de nombreuses malformations congénitales, en raison de la présence de deux énantiomères, dont l'un était un agent tératogène. Ainsi la garantie de la pureté isomérique de chaque principe actif est indispensable pour tout produit pharmaceutique. Le potentiel d'inter-conversion des isomères dans le mélange isomérique, ou la racémisation de l'énantiomère unique, doit être analysé.

- Méthodes d'analyse

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour caractériser les énantiomères. On peut les diviser en deux catégories(38) :

- La résolution racémique, qui consiste à séparer un mélange racémique, soit un mélange composé d'une paire d'énantiomère dans des proportions égales. Les méthodes sont variées. Néanmoins, dans l'industrie, les méthodes chromatographiques sont favorisées. La chromatographie liquide haute performance (HPCL) est la plus utilisée, mais elle n'est pas seule et la chromatographie en phase gazeuse (CPG), la chromatographie sur couche mince (CCM) ou encore la chromatographie en phase supercritique (CPS) sont également employées. De plus des techniques électrocinétiques sont de plus en plus utilisées.

La séparation chromatographique repose sur la présence d'une molécule chirale permettant la formation de complexe diastéréoisomères. Ces complexes présentent des stabilités différentes, se traduisant par des temps de rétention différents. Suivant

que la molécule chirale se trouve dans la phase mobile ou stationnaire, les résultats sont différents.

- La résonance magnétique nucléaire (RMN). Deux énantiomères ont des propriétés magnétiques identiques, en revanche, les propriétés RMN de deux diastéréoisomères sont différentes. Ainsi la méthode repose sur l'interaction avec une molécule chirale pour former des diastéréoisomères, qui auront des signaux propres.

- **Polymorphisme**

- Définition

De nombreuses molécules peuvent exister sous différentes formes physiques à l'état solide. A l'échelle moléculaire, les cristaux sont des solides composés d'ions, de molécules, d'atomes, disposés les uns avec les autres de manière régulière, selon une structure répétitive tridimensionnelle. Un motif est répété à l'identique selon un réseau régulier, où chaque constituant possède une position dans l'espace fixe par rapport à tous les autres atomes de l'espace. Il existe quatorze types de réseaux cristallins différents, appelés les réseaux cristallins de Bravais.

Pour une même molécule, il peut exister plusieurs formes cristallines, nous parlons alors de polymorphisme. A l'inverse, les solides dits amorphes se composent d'arrangements moléculaires désordonnés et ne possèdent pas de réseau cristallin typique. Bien qu'ayant la même composition chimique, les polymorphes peuvent présenter des propriétés physiques et chimiques différentes et entraîner par conséquent des variabilités dans les activités thérapeutiques (activité augmentée, diminuée, ou toxicité).

L'apparition ou la disparition inattendue d'une forme polymorphique peut entraîner de graves conséquences pharmaceutiques. La production de Principes Actifs, impose donc à l'industriel de posséder des connaissances appropriées sur le polymorphisme des produits qu'il utilise et produit.

- Méthodes d'analyse (39) :

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour caractériser les formes polymorphiques d'une molécule :

- La cristallographie, c'est l'étude de l'arrangement cristallin, par diffraction des rayons X,
- La spectroscopie, c'est l'étude de l'arrangement moléculaire, par spectroscopie Infra-Rouge, RMN,
- La microscopie, c'est l'étude de la forme moléculaire, par microscopie électronique,

De plus, certaines techniques permettent de mettre en évidence de manière indirecte la présence de polymorphes (point de fusion, solubilité...) sans permettre de les caractériser.

III.3.2.3. Répartition de la taille des particules

- Définition

La granulométrie est la distribution des diverses tailles de particules pour un échantillon donné.

- Méthodes d'analyse

Les principales techniques d'analyse granulométrique utilisées sont :

- La microscopie (optique et / ou électronique),
- La méthode des tamis,
- la granulométrie laser

- Modulation du paramètre

La granulométrie peut être modulée par la maîtrise du procédé de synthèse ou de production de la matière mais également par des opérations telles que le broyage. Le contrôle des paramètres des broyeurs, des cristalliseurs, des séparateurs est nécessaire pour la maîtrise de la granulométrie du produit obtenu.

III.3.2.4. Etude de la stabilité du produit à la chaleur et l'humidité

- Définition (40) (41)

Les essais de stabilité ont pour objectif de fournir des données sur la manière dont la qualité d'une matière première ou d'un médicament varie en fonction du temps, sous l'influence de divers facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité et la lumière, ceci afin de définir les conditions de conservation et la durée de validité des produits.

- Conditions d'analyse

Il existe deux cas d'études de stabilité :

- Essais de longue durée,
- Essais de dégradation accélérée

Les essais de longue durée sont des études de stabilité effectuées dans les conditions recommandées de stockage pendant la durée de vie de la substance active.

Les essais de dégradation accélérée sont des études conçues pour accélérer la vitesse de dégradation chimique ou l'altération physique d'un produit médicamenteux ou d'une substance médicamenteuse. Les conditions de stockage sont exagérées. Ces données, en plus des études de stabilité de longue durée, peuvent également être utilisées pour évaluer l'impact des écarts de courte durée par rapport aux conditions normales de stockage, comme ceux qui peuvent se produire lors de l'expédition.(40)

Les conditions de conservation d'un principe actif dépendent des propriétés physiques et chimiques du produit, mais également des conditions climatiques de la zone de commercialisation.

Pour cela, quatre zones climatiques ont été déterminées :(42)

- Zone I: Tempérée.
- Zone II: subtropicale et méditerranéenne, avec possibilité de forte humidité.
- Zone III: Chaude / sèche.
- Zone IV: Chaude / humide.

Ainsi les études réalisées sur du long terme sont variables. Les conditions de l'étude sont détaillées dans le Tableau 16 et le Tableau 17.

Tableau 16: Produit thermosensible, à conserver au froid (40)

Stockage	Température (°C)	Humidité Relative (HR)	Durée en mois
Long terme	Réfrigérateur : 5° C ± 3°C Congélateur : -20°C ± 5°C	-	T0, T3, T6, T9, T12
Accéléré	30° C ± 2°C	65% HR ± 5%	T0, T3, T6

Tableau 17: Produit non sensible à la température (40)

Stockage		Température (°C)	Humidité Relative (HR)	Durée en mois
Type	Zones climatiques			
Long terme	Zone I : Climat tempéré	21°C ± 2°C	45% HR ± 5%	T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36
	Zone II : Climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte humidité	25°C ± 2°C	60% HR ± 5%	
	Zone III : Climat chaud et sec	30°C ± 2°C	35% HR ± 5%	
	Zone IV : Climat chaud et humide	30°C ± 2°C	65% HR ± 5%	
Moyen terme		30° C ± 2°C	65% HR ± 5%	T0, T3, T6, T9, T12
Accélééré		40° C ± 2°C	75% HR ± 5%	T0, T3, T6

A chaque échéance, le produit est ré-analysé selon les analyses réalisées au temps T0 : les caractères organoleptiques, les analyses chromatographiques, les spectres sont de nouveau déterminés, afin de vérifier que le produit reste conforme aux spécifications.

IV. Mise en place d'outils visant à améliorer la gestion de la libération des lots de principes actifs

Cette partie repose sur la présentation de cas concrets de mise en place d'outils visant à améliorer la gestion de la libération des lots, dans une usine de production de principes actifs.

Lors de la production d'un lot de principe actif, l'ensemble des opérations réalisées au cours d'une synthèse chimique sont tracées dans un dossier appelé dossier lot. Celui-ci assure la traçabilité d'un lot et sa conformité avec les dossiers réglementaires déposés. La libération des lots est obligatoirement réalisée par le service d'Assurance Qualité.

La notion de libération des lots désigne l'ensemble des opérations devant être réalisées à la fin de la production d'un lot pour contrôler la qualité du produit et le respect du procédé de fabrication. Quatre actions sont réalisées en aval de la production :

- La relecture des dossiers de lots et l'évaluation des écarts,
- L'analyse du produit fini par le laboratoire de contrôle,
- Le traitement des investigations,
- Le suivi des Change Control.

Ces actions sont indispensables dans le processus de libération des lots.

Les entreprises étant continuellement sollicitées pour optimiser leurs délais, la notion de temps de libération des lots est un paramètre majeur, suivi et évalué par les entreprises. Des actions diverses sont mises en place à chaque niveau de la libération des lots ayant pour finalité l'optimisation des délais.

La volonté de réorganiser le service de Production de l'entreprise avait conduit à redéfinir le rôle et les missions de chacun, avec notamment le désir d'assurer un meilleur suivi de la Qualité au sein des ateliers de production.

C'est dans ce contexte que divers projets ont vu le jour, parmi lesquels, la mise en place de Fiches d'Ecarts Critérisés (FEC) et des Feuilles de Travail (FT) (voir Figure 19).

L'objectif des Feuilles de Travail (FT) était de regrouper au sein d'un même document les informations décrivant le protocole de la synthèse et d'assurer la traçabilité de chaque lot au sein de ce même document.

Les Fiches d'Écarts Critérisés (FEC) constituent des documents mémoires, qui ont pour objectif de capitaliser l'ensemble des informations propres à la synthèse d'une molécule pour permettre une évaluation rapide d'un écart au procédé de fabrication.

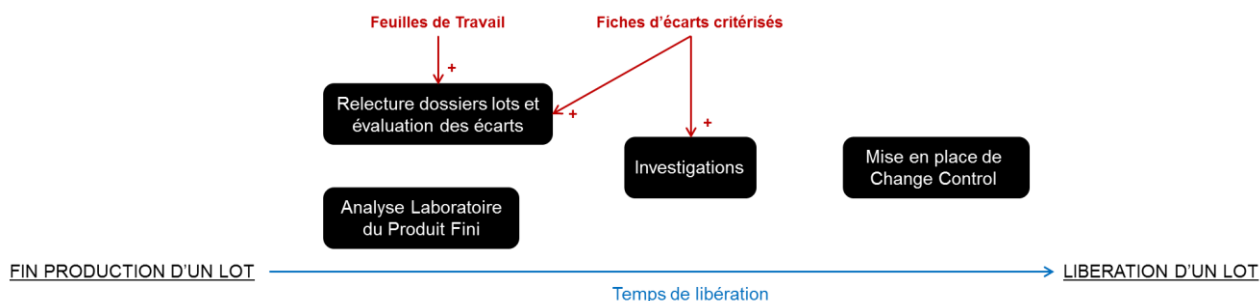


Figure 19: Actions réalisées au cours du processus de libération des lots

Ce chapitre détaille l'étude menée pour mettre en place ces deux outils.

IV.1. Suivi des Procédés de Fabrication dans un contexte de réorganisation des processus et outils de la production

IV.1.1. Présentation du contexte : Redéfinition de la documentation des procédés de fabrication pour répondre à la réorganisation du service Production

Auparavant, dans les ateliers de production, les procédés de fabrication étaient décrits au sein de deux documents :

- Le Mode Opérateur de Fabrication (MOF) qui décrit le protocole à suivre pour la synthèse,
- La Feuille de Fabrication (FF), remplie au fur et à mesure de la synthèse par les opérateurs, qui assure la traçabilité de chaque lot,

Cette organisation impliquait donc la présence de deux documents dans la zone de production, qui devaient être suivis en parallèle l'un de l'autre tout au long de la synthèse par l'opérateur.

De plus, lors d'une modification d'un procédé de fabrication, le rédacteur devait également faire évoluer les deux documents simultanément.

La présence de deux documents était ainsi à l'origine de nombreuses erreurs et ce pour l'ensemble des acteurs intervenant sur les procédés de fabrication.

Le redécoupage de la documentation des procédés de fabrication vers les Feuilles de Travail a conduit à un changement du format des documents, afin d'accompagner au mieux, tout au long du procédé de fabrication, l'ensemble des acteurs de la production et de limiter les erreurs précédemment observées sous l'ancienne version.

La modification du format de la documentation fabrication précédente a permis de réunir au sein d'un même document, le protocole de la synthèse et la traçabilité d'un lot. Ce changement a également permis de travailler sur la présentation du document afin de proposer un document beaucoup plus intuitif et permettant un meilleur accompagnement des opérateurs, sur la base d'outils d'amélioration continue. L'objectif de ce projet est de décrire un standard de rédaction, pour homogénéiser l'ensemble des procédés de fabrication pour chaque atelier de production, afin d'améliorer les renseignements écrits et le suivi des documents et ainsi d'améliorer le flux du processus de libération des lots.

IV.1.2. Détail sur l'ancienne documentation des procédés de fabrication : Mode opératoire de Fabrication / Feuilles de Fabrication

IV.1.2.1. Le format des Modes Opératoires de Fabrication

Le Mode Opératoire de Fabrication (MOF) est un document papier sur lequel sont décrits l'ensemble des éléments nécessaires à la fabrication d'un produit, à la protection du personnel (sécurité, matières engagées...) ainsi que les paramètres importants pour la sécurité et la qualité.

Le Mode Opératoire de fabrication se compose des chapitres suivants :

- Historique de la synthèse,
- Principe et schéma réactionnel,
- Matières mises en œuvre,
- Qualité : paramètres critiques,
- Hygiène et Sécurité,
- Schéma des flux,
- Description des opérations,
- Points d'arrêt

Les éléments trouvés dans chaque partie sont détaillés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Détail des chapitres des MOF

Chapitre MOF	Informations
Historique de la synthèse	Ce chapitre comprend le détail des modifications et les références des Change Control.
Principe et schéma réactionnel	Dans ce chapitre, il est décrit le principe de la synthèse et le schéma réactionnel, représentant les réactifs, produits, catalyseurs, produits intermédiaires et produits finis.
Matières mises en œuvre	Dans ce chapitre, il est répertorié l'ensemble des matières utilisées pour la synthèse. Pour chacun, il est donné, son code article, la quantité mise en œuvre et ses caractéristiques physico-chimiques.
Qualité	Dans ce chapitre, il est décrit les paramètres critiques qualité et les contrôles métrologiques nécessaires pour le respect de ces paramètres.
Hygiène et Sécurité	Ce chapitre, comprend les consignes de sécurité pour chaque matière mise en œuvre et les protections individuelles nécessaires.
Schéma des flux	Dans cette partie, il est représenté le flow sheet de la synthèse.
Description des opérations	Cette partie décrit le protocole de la synthèse à suivre pour mener à bien la réaction.
Points d'arrêt	Dans cette partie, est représenté l'ensemble des moments où la production peut mettre en pause la synthèse, avec des conditions de température, de pression et de durée fixées, validées par la sécurité et la Qualité.

La fiche d'écartis critérisés et le schéma des flexibles, qui rend compte des raccordements des réacteurs entre eux, sont trouvés en annexe du MOF.

IV.1.2.2. Le format des Feuilles de Fabrication

Les Feuilles de Fabrication (FF) permettent d'enregistrer les données et les paramètres de suivi de la fabrication. Elles se composent des éléments suivants :

- Les matières à mettre en œuvre,
- Les instructions de fabrication, comprenant les relevés (températures, heures, quantités...), les visas et les résultats analytiques des contrôles en cours de fabrication,
- Le bilan de rendement

La FF est propre à un lot, ainsi le numéro de lot est inscrit sur chaque FF.

IV.1.2.3. Traçabilité de la documentation

Chaque MOF est référencé par le code article du produit, suivi du numéro de version. Il en est de même pour chaque FF.

Un exemple de MOF et de sa FF correspondante est donné en Figure 20.

MODE OPERATOIRE DE FABRICATION	FEUILLE DE FABRICATION					
<p>7.2 SYNTHÈSE</p> <p>Première étape</p> <p>R1</p> <p>1 - Annoter le log book</p> <p>- Renseigner le n° de la passe lancée. 1^{ère} passe ou 2^{ème} passe.</p> <p>- Inertier le réacteur</p> <p>2 - Charger par compteur configuré sur : Comptage V2 : 0,00 L Eau potable [] kg</p>	Synthèse	QUANTITE REELLE	HEURES de _____ à _____	TEMP. MASSE °C	PRESS ABS. (Bar)	VISA
	<u>Première passe :</u>					
	<u>A717</u>					
	1 - Annoter log book - Renseigner n°.					Visa :
	- Inertier					
	2 - Charger :					
	Eau potable [] kg	_____ kg	_____			

Figure 20 : Exemple d'un Mode Opérateur de Fabrication et de sa Feuille de Fabrication

IV.1.2.4. Le re-découpage des procédés de fabrication

Le passage aux Feuilles de Travail a conduit à un redécoupage de la documentation pour faciliter la gestion documentaire. Ainsi, la feuille de travail est un document qui comporte:

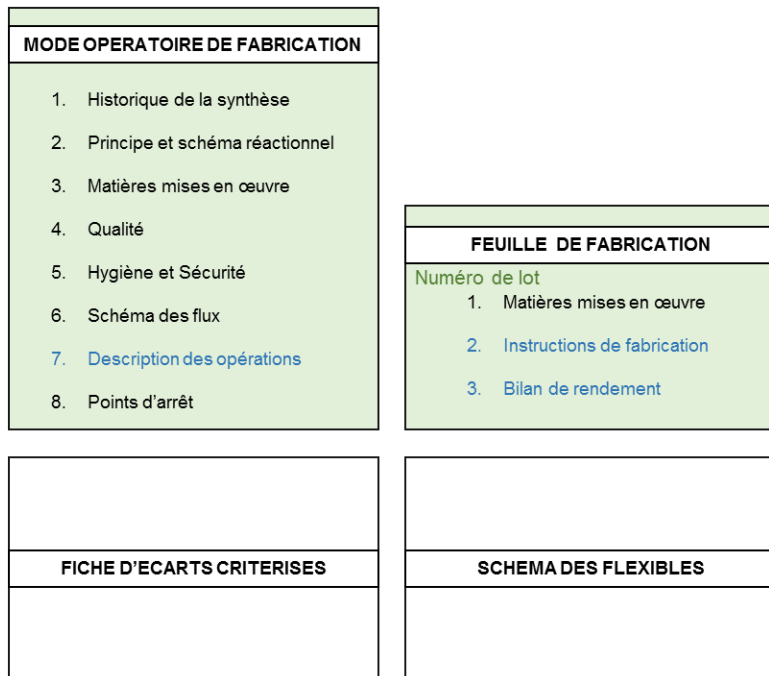
- « la description des opérations », présent dans le MOF,
- « les instructions de fabrication » et « le bilan de rendement », présents dans la FF

En complément de la feuille de travail, il est trouvé :

- la notice générale (avec les paragraphes suivants : Historique de la FT, Principe et schéma réactionnel, Matières mises en œuvre, Qualité : paramètres critique, les points d'arrêt),
- la notice HSE,
- le schéma des flexibles,
- la fiche d'écarts critérisés.

Le passage de Mode Opérateur de Fabrication / Feuille de Fabrication à Feuille de Travail peut se présenter comme indiqué sur la Figure 21 :

Ancienne documentation:
Mode Opérateur de Fabrication + Feuille de Fabrication



Nouvelle documentation: Feuille de Travail

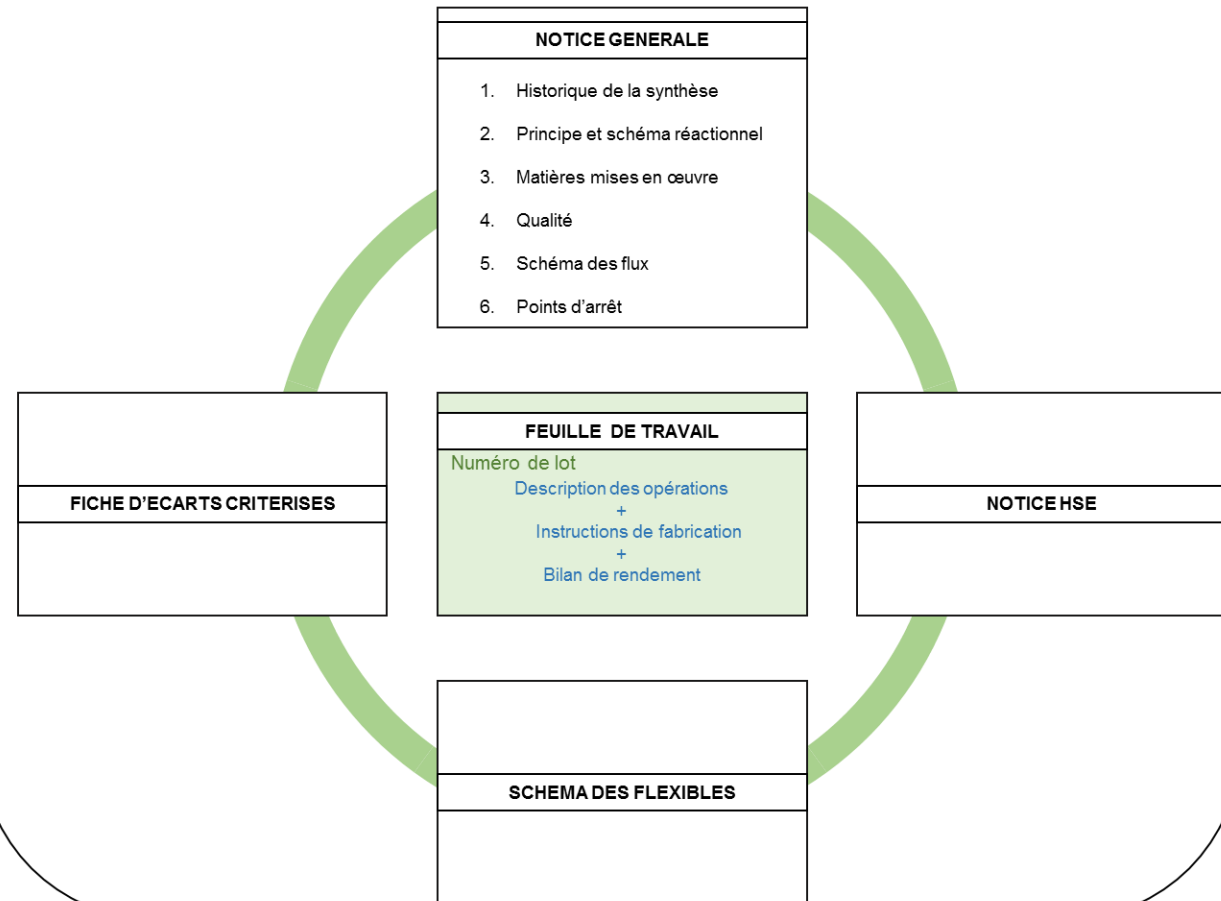


Figure 21 : Comparaison MOF/FF et FT

IV.1.3. Démarche suivie pour la mise en place des Feuilles de Travail

IV.1.3.1. Définition de la Feuille de Travail selon les outils LEAN

Au-delà de l'association des deux documents initiaux en un seul document, il y avait également une volonté d'intégrer les notions d'amélioration continue au sein du projet. Ainsi un réel travail sur le visuel du document a été effectué au lancement du projet pour répondre à trois erreurs récurrentes observées dans les renseignements écrits des dossiers lots et qui entraînaient des allers-retours des dossiers lots entre l'Assurance Qualité, la Logistique et la Production.

La construction de ce nouveau format devait tenir compte de trois demandes concernant des éléments manquant dans la documentation précédente :

- Le nouveau format devait rendre la documentation plus évidente : par un travail sur le visuel du document, le choix d'un code couleur et une présentation chronologique du déroulement du procédé de fabrication,
- Il était également indispensable de borner les différentes instructions données en cours de synthèse. Dans la documentation précédente, il était bien souvent écrit la valeur attendue avec un intervalle exprimé sous forme de pourcentage. Il revenait à l'opérateur de calculer l'intervalle d'acceptation. Dans la nouvelle documentation, la fourchette d'acceptation est déjà donnée. Ceci limite les erreurs de calcul et rend également le document beaucoup plus intuitif.
- La troisième demande consistait à mettre en avant les cases visas. Celles-ci étaient bien souvent oubliées et les documents faisaient des allers-retours entre les différents services relecteurs pour être complétés.

IV.1.3.1.1. QQQCCP

L'application de la méthode QQQCCP : « Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien et Pourquoi », a permis dans un premier temps de cadrer l'orientation du groupe de travail. Seule la question « Pourquoi ? » n'a pas été traitée, car elle ne présente pas de réelle valeur ajoutée à l'échelle de la production et renseignerait de manière trop précise sur le procédé de la synthèse, ce qui est confidentiel et peu divulgué.

Dans le Tableau 19, sont données les réponses du QQQQCCP apportées par le groupe de travail.

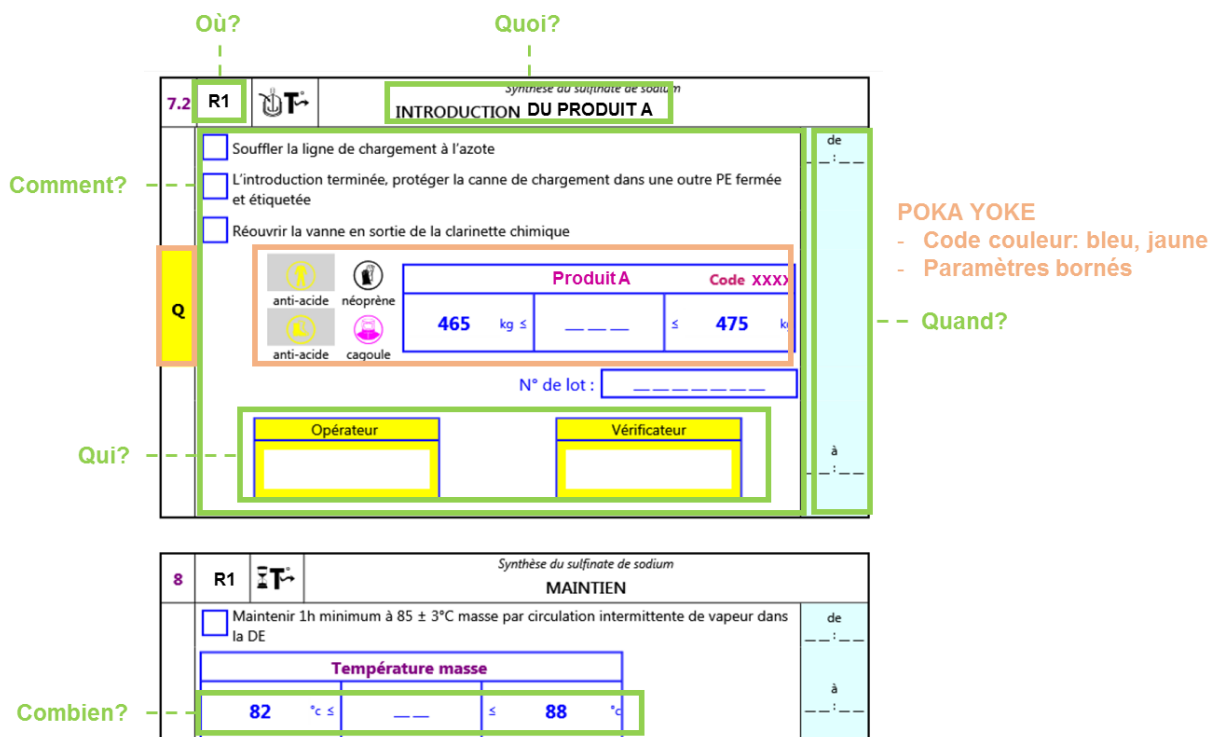
Tableau 19 : Réponses au QQQQCCP

Q	Qui ?	Le document est à destination de l' <u>opérateur</u>
Q	Quoi ?	Définition des <u>Opérations élémentaires</u> dans la documentation
O	Où ?	Référence du <u>réacteur</u> utilisé
Q	Quand ?	L' <u>horodatage</u> de la documentation doit être évident
C	Comment ?	<u>Instructions</u> données dans la documentation :
C	Combien ?	Définition des paramètres attendus et leur <u>intervalle</u> d'acceptation

IV.1.3.1.2. POKA YOKE

Le POKA YOKE, également appelé détrompeur, est une méthode de LEAN management, qui repose sur le principe du « zéro défaut ». Le POKA YOKE permet dans sa stratégie d'éviter une erreur par une meilleure anticipation de celle-ci. L'application directe du POKA YOKE est le code couleur. Pour illustrer cette idée, il a été choisi de border chaque paramètre dans un tableau de couleur bleu.

La Figure 22 illustre l'application du QQQQCCP et du POKA YOKE au sein du format des Feuilles de Travail adoptées.



IV.1.3.2. Format adopté pour la Feuille de Travail

Les Feuilles de Travail ont donc été construites avec des phases qui s'enchaînent, en série, ou en parallèle. Chacune de ces Phases est constituée d'Opérations élémentaires de génie chimique et chacune de ces Opérations est elle-même constituée d'une suite d'Instructions qu'un opérateur doit suivre pour réaliser l'opération dans les bonnes conditions de sécurité, afin d'obtenir la qualité attendue.

IV.1.3.2.1. Phases

La phase regroupe un ensemble d'opérations s'exécutant séquentiellement. Elle permet un découpage logique, correspondant au déroulement du protocole de la synthèse et permet également de gérer des séquences d'opérations qui s'exécuteraient en parallèle (voir Figure 23).

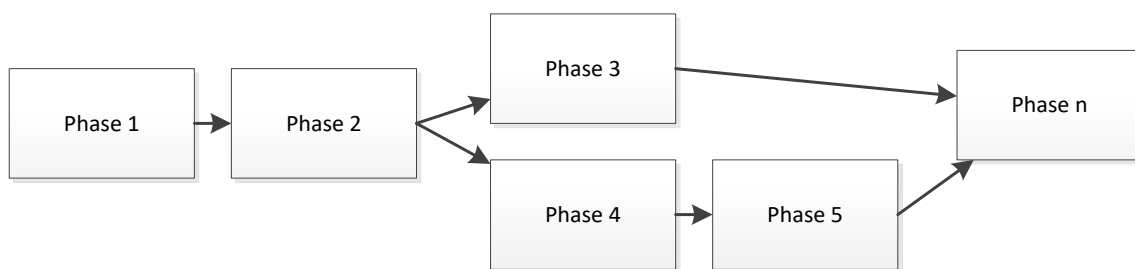


Figure 23 : Présentation de l'enchaînement possible entre les phases

IV.1.3.2.2. Opérations

Les opérations correspondent aux opérations élémentaires de génie chimique (Charger, introduire, chauffer, cristalliser.....). Les opérations répondent à la question « QUOI ? »

IV.1.3.2.3. Instructions

Le terme Instruction désigne les différentes actions que doit enchaîner un opérateur pour réaliser une opération. C'est le contenu du corps de l'opération. Les instructions répondent à la question « COMMENT ? »

La Figure 24 est une représentation d'une FT, avec la notion de phase, d'instruction et d'opération.

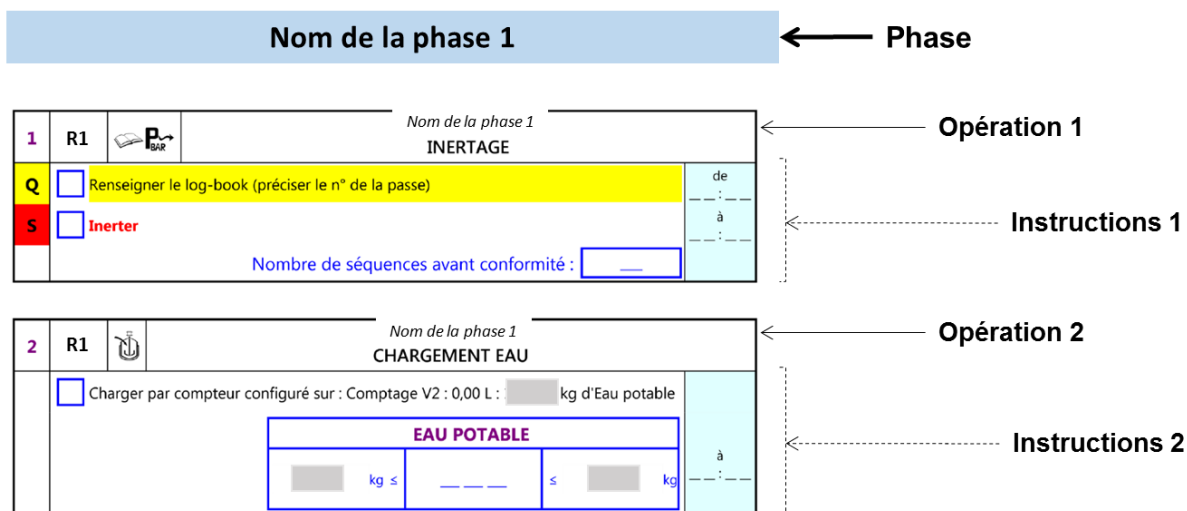


Figure 24 : Représentation du format des Feuilles de Travail

L'exemple de FT choisie pour la Figure 24, correspond à la même partie de synthèse que celle de la Figure 20 présentée pour la version MOF/FF. La comparaison entre les deux formats met en évidence l'évolution de la documentation.

IV.1.4. Le processus de validation des Feuilles de Travail lors de leur mise en place dans les bâtiments de production

IV.1.4.1. Présentation générale du flux

Dès lors que le format de la nouvelle documentation a été accepté par l'ensemble des acteurs du processus de fabrication, les FT ont été déployées à l'ensemble des ateliers de production. Un groupe de travail de Feuille de Travail a ainsi été constitué. Ce groupe de travail est dédié à la rédaction des Feuilles de Travail lors d'un passage MOF/FF à FT, et il est en charge de transcrire les informations des MOF/FF sous le format FT.

Après avoir été rédigée, la Feuille de Travail est envoyée en relecture dans l'atelier de production auquel elle se rapporte. Le responsable de production, son adjoint et parfois même les chefs de poste, s'assurent de la bonne compréhension du procédé tel qu'il est décrit sous sa nouvelle forme. Tout comme pour la documentation précédente, les représentants de la production vérifient que le déroulement des opérations décrites est sans anomalie, que les calculs sont corrects et que les paramètres sont cohérents avec la validation du procédé. Ils font remonter leurs commentaires au groupe de travail pour apporter les modifications nécessaires.

Suite à la relecture faite par la production, la Feuille de Travail est envoyée aux services d'Assurance Qualité et d'Hygiène et Sécurité de l'Environnement, pour vérification des paramètres HSE et Qualité. Ces services font part également de leurs commentaires au groupe de travail.

A l'issue de la relecture, l'Assurance Qualité informe le laboratoire de contrôle des contrôles en cours de fabrication à réaliser. Le laboratoire se charge ensuite de mettre à jour sa documentation et de l'enregistrer informatiquement. Les contrôles en cours de fabrication sont ensuite validés par l'Assurance Qualité et le Laboratoire de Contrôle.

Le changement de version des procédés de fabrication fait nécessairement l'objet d'un Change Control (CC). Initié par le représentant de la production, le CC est jugé mineur car il ne présente aucun impact réglementaire ; les paramètres définis dans les autorisations de mise sur le marché ne sont pas modifiés.

Le processus de validation des Feuilles de Travail suit la même démarche que pour la documentation précédente : après validation par les quatre parties signataires, le document est enregistré et diffusé à l'aide d'un logiciel centralisant l'ensemble des documents de fabrication.

Ainsi le processus de validation des FT peut se schématiser comme sur la Figure 25.

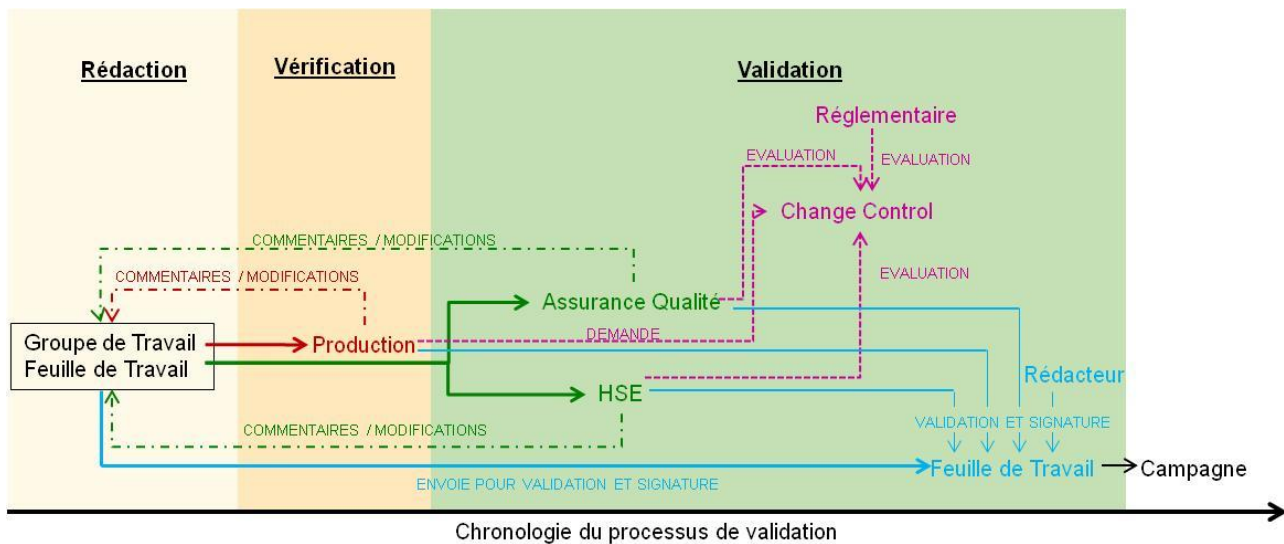


Figure 25 : Processus de validation des Feuilles de Travail

IV.1.4.2. Présentation du rôle du service d'Assurance Qualité dans le projet Feuille de Travail.

Lors de l'étape dite de relecture, la Feuille de Travail validée par le service de production est envoyée au service AQ, afin d'en faire l'évaluation d'un point de vue Qualité.

L'AQ évalue la Feuille de Travail et s'assure du respect de la procédure en vigueur sur les Feuilles de Travail, qui définit le format de la Feuille de Travail. Soit :

- La présence d'un horodatage, pour chaque étape,
- Des cases à cocher quand l'action est terminée,
- Les tolérances admises pour les relevés des valeurs données par les instruments de mesure
- La présence d'un double visa (visa opérateur et vérificateur) pour les chargements de matières premières, les paramètres critiques, le calcul du rendement,

De plus, les paramètres importants en termes de Qualité doivent être mis en évidence, par un code couleur jaune, soit les paramètres critiques (par exemple, le respect des températures lors de la cristallisation), le chargement des matières principales, la traçabilité des équipements, les contrôles en cours de fabrication, le calcul du rendement, la vérification des pressions dans les salles de finition.

Ces paramètres sont particulièrement suivis par la Qualité lors du processus de fabrication et font l'objet d'investigations, pouvant conduire à des CAPA, en cas de déviations. Il est donc important de les mettre en évidence au sein de la documentation, pour les rendre plus visibles et ainsi limiter les risques d'erreur.

Dans le même temps, la nouvelle version de la documentation Feuille de Travail est comparée à l'ancienne version Mode Opérateur de Fabrication, afin de s'assurer que toutes les modifications entre les deux versions sont bien tracées dans un Change Control, mentionné dans la notice générale. Les modifications du procédé de fabrication sont diverses et à tout niveau dans la synthèse. Il convient ainsi de travailler avec les services de production et d'Hygiène et Sécurité de l'Environnement pour suivre ces modifications et s'assurer de leur traçabilité.

Il est également important d'assurer la communication avec le laboratoire de contrôle.

Après validation de la Feuille de Travail, l'AQ remonte au laboratoire de contrôle les modifications de la nouvelle documentation impactant les contrôles à réaliser : moment du prélèvement dans la synthèse, modification des normes, ajout/suppression d'un contrôle.

Le laboratoire de Contrôle met alors à jour sa documentation.

IV.1.5. L'évaluation des Feuilles de Travail dans les bâtiments de production : Avantages/Inconvénients

IV.1.5.1. Le suivi de l'implantation des Feuilles de Travail au sein des bâtiments de production

Les informations relatives au projet, coûts, délais, performances, constituent les éléments essentiels qui permettent d'avoir une vision précise du déroulement du projet. Pour cela, un document sous la forme d'un tableau de synthèse, montre l'état d'avancement du projet (voir Figure 26).

La transmission mensuelle de ce tableau de synthèse présente un double intérêt. D'une part, il permet de fournir des informations sur l'état du projet, à la fois sur les événements constatés mais également sur les répercussions des décisions. D'autre part, il constitue un historique du déroulement du projet, permettant de retracer les événements dans le temps.

Le suivi de projet s'est construit sur la base de jalons, représentant chacun une action. Il a ainsi été défini trois jalons: Rédaction, Relecture, Validation. Chaque jalon est pondéré de manière binaire, soit 0 : l'action n'est pas réalisée et 1 : l'action a été accomplie.

Ainsi au lancement du projet, la planification du projet établie a été reportée sous la forme de jalons dits prévisionnels. Ils permettent de fixer les délais du projet.

En comparaison à ces jalons prévisionnels, les jalons réalisés sont renseignés mensuellement. Ainsi la comparaison entre le théorique et l'expérimental, permet de rendre compte de l'avancée du projet et met en évidence les éventuels retards. La différenciation en trois jalons permet également d'identifier clairement l'origine des écarts au planning.

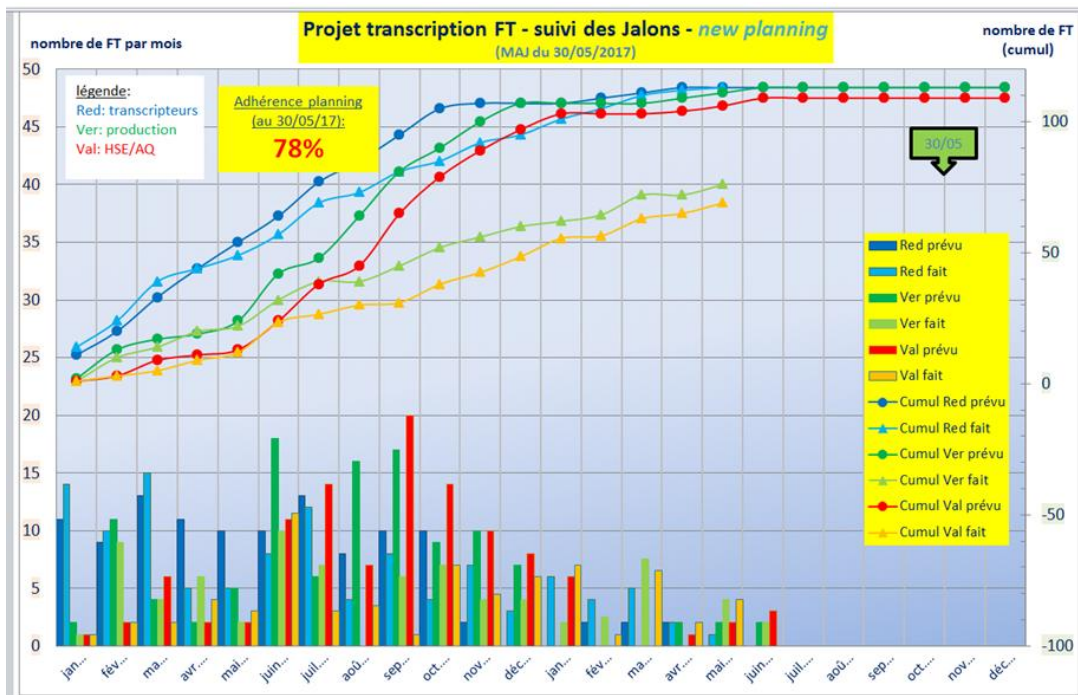


Figure 26: Planning projet

IV.1.5.2. Les avantages et inconvénients perçus par le personnel

La précédente documentation étant un peu ancienne, les personnes qui y étaient habituées ont, pour certaines, eu le besoin d'un temps d'adaptation. Cependant les retours sur la Feuille de Travail sont positifs : le document est beaucoup plus intuitif et présente une meilleure facilité d'utilisation du fait de la combinaison de deux documents en un.

En revanche, les dossiers lots sont, sous ce nouveau format, beaucoup plus volumineux. Ainsi au niveau de l'atelier, ce nouveau format impose aux opérateurs de viser et dater un nombre plus important de feuilles : selon les règles BPF, chaque feuille du dossier lot doit être visée, datée et le numéro de lot doit y être mentionné. Il est important de sensibiliser les opérateurs à cela, pour éviter les oublis.

De plus, de par l'aspect plus volumineux, le déplacement des dossiers lots entre les différents services est plus contraignant que précédemment. Ceci impose donc de suivre correctement la documentation et de minimiser les allers-retours entre les services.

IV.1.6. Evolution du projet

IV.1.6.1. Evolution informatique des Feuilles de Travail

Au début du projet, le logiciel « Word » avait été utilisé pour les premières feuilles de travail. Rapidement le besoin de développer un programme s'est fait ressentir. Un premier format a donc été développé sous « Excel » incluant des macros. L'utilisation du fichier « Excel » permettait une rédaction beaucoup plus rapide des Feuilles de Travail que sous format « Word ». Toutefois son utilisation n'était pas intuitive et nécessitait une formation ainsi qu'un certain temps de pratique pour en maîtriser toutes les fonctionnalités.

L'objectif dans le développement d'un logiciel pour les Feuilles de Travail est de rendre chaque bâtiment autonome dans sa gestion des procédés de fabrication et leur validation, autrement dit de ne plus dépendre du groupe de travail sur les Feuilles de Travail. Il est donc important et nécessaire de pouvoir développer un logiciel qui soit suffisamment précis et borné pour s'assurer de l'homogénéité des documents sur l'ensemble du site, mais également d'assurer une meilleure facilité d'utilisation, avec un logiciel beaucoup plus intuitif.

De ce constat, il a été développé un logiciel, nommé « logiciel Feuille de Travail ». La forme des Feuilles de Travail développée dans les chapitres précédents avec une arborescence : Phase <Opération<Instruction est d'autant plus favorable pour la construction d'un logiciel permettant directement la rédaction des documents.

Ce travail a été confié à un développeur. Le logiciel ainsi construit permet actuellement de rédiger les Feuilles de Travail mais également de tracer chaque modification effectuée.

Le personnel ayant un accès en lecture seule, est autorisé à visualiser l'ensemble des FT rédigées. Pour un même produit, les FT sont classées chronologiquement, différenciation faite entre les FT qui ont été validées et signées de celles qui ont été soumises à relecture mais modifiées à la demande d'un ou plusieurs services. Cette organisation permet de centraliser l'ensemble des informations et d'éviter les allers-retours des informations entre les services lors de la phase de relecture.

IV.1.6.2. Evolution du Logiciel des Feuilles de Travail

IV.1.6.2.1. A court terme

Dans le futur, le logiciel des Feuilles de Travail va être amené à évoluer. Afin d'optimiser au mieux les échanges entre les divers services, le souhait, à court terme, est que les différentes parties signataires puissent valider et signer les procédés de fabrication directement dans le logiciel. Ceci permettrait de diminuer le délai de validation des feuilles de travail. Un travail est actuellement en cours pour valider le logiciel et acquérir les autorisations pour cette fonction.

IV.1.6.2.2. A long terme

Le format de la Feuille de Travail a été construit de telle façon qu'elle puisse être remplie directement informatiquement par l'opérateur. Ainsi à long terme, les Feuilles de Travail pourraient être uniquement sous format informatique afin de développer le dossier lot électronique.

IV.2. Accompagnement pour la révision des dossiers lots par la mise en place de fiches d'écarts critérisés

IV.2.1. Problématique : Evaluer rapidement l'impact qualité d'un écart au procédé de fabrication afin de traiter de façon homogène l'ensemble des écarts

L'objectif dans la mise en place de Fiche d'Ecarts Critérisés (FEC) était de créer des documents regroupant l'ensemble des points de la synthèse et de définir les impacts qualité potentiels en cas de déviations.

Une déviation se définit comme un écart imprévu à une procédure ou un document écrit, survenu pendant une étape de fabrication, ou comme toute défaillance de systèmes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Il s'est avéré nécessaire de créer ces documents pour permettre d'évaluer rapidement l'impact qualité d'un écart au procédé de fabrication afin de traiter de façon homogène les écarts en se basant sur un document scientifique formalisé et d'améliorer ainsi le temps de cycle de libération d'un lot.

Les FEC sont des documents qui sont intégrés au mode opératoire de fabrication par Change Control, ce sont donc des documents auditable, qui viennent en support dans le traitement des investigations.

Les FEC et leur suivi nécessitent une bonne compréhension de la synthèse chimique. Il convient donc de s'aider de la documentation interne du site (rapports de validation de procédé, rapports du laboratoire de développement, investigations) et de travailler avec les experts pour compléter ces informations. Chaque paramètre de la synthèse est évalué et critérisé comme critique, important, majeur ou mineur, selon l'impact qualité qu'il peut engendrer si un écart est observé.

Une fois créées, les FEC sont validées par les Responsables de Qualité, de Production et les experts à la suite d'une réunion durant laquelle des corrections de la fiche peuvent être apportées. Une fois validée, celle-ci est ajoutée en complément du Mode Opératoire de fabrication, après demande de Change Control et peut ainsi être appliquée par l'Assurance Qualité Production. Une FEC fait directement référence à une version de mode opératoire. Il convient donc de faire évoluer les FEC à chaque changement de version, d'où la nécessité de les suivre et de les mettre à jour, afin qu'elles puissent être appliquées par l'Assurance Qualité.

Les fiches d'écarts sont, de préférence, réalisées en amont de la campagne de production, afin d'être applicables au moment de la campagne. Il est ainsi important de travailler en parallèle avec le planning prévisionnel de production et de s'adapter aux changements qui peuvent survenir.

IV.2.2. Développement du projet :

Sur les fiches d'écarts critérisés, divers travaux se présentaient: la création de fiches d'écarts pour les produits qui n'en ont pas, leur suivi et leur mise à jour lors d'une révision de version de mode opératoire.

IV.2.2.1. Elaboration d'une fiche d'écarts critérisés

La méthodologie suivie pour établir les fiches d'écarts critérisés est détaillée dans les paragraphes suivants.

IV.2.2.1.1. Critérisation des paramètres : définitions

Il existe 4 niveaux de criticité d'une déviation :

- critique,
- important,
- majeur,
- mineur.

Les paramètres critiques ou importants sont imposés par le rapport de validation du procédé. Autrement dit, ces paramètres ont été définis comme tels, au moment du transfert à l'échelle industrielle du produit, car une dérive de ces paramètres entraîne un impact qualité direct sur la qualité du produit (impureté, taille des particules...). Ils sont ainsi définis de cette manière dans le MOF. Par conséquent, la critérisation d'une déviation sur ces paramètres est forcément Critique ou Important.

Un paramètre est jugé majeur si le non-respect du paramètre entraîne un impact qualité modéré ou potentiel sur le produit.

En revanche, un paramètre est décrit comme mineur si sa déviation entraîne un impact qualité faible ou n'a pas d'impact.

IV.2.2.1.2. Lecture du mode opératoire de fabrication

La première étape pour la réalisation d'une fiche d'écarts critérisés est l'étude du procédé de fabrication afin de comprendre le fonctionnement du procédé et de la synthèse. Ensuite, chaque point du MOF est repris dans la fiche d'écarts en prenant soin de décrire les conditions opératoires à mettre en œuvre lors du point concerné. Ce sont les écarts à ces paramètres qui sont ensuite critérisés. Ci-dessous, Figure 27, un extrait d'une FEC.

Etapes du MOF	Séquence	Pt d'arrêt	Description du paramètre important/critique - Conditions paramètres critiques/importants/majeurs
FILTRATION	8. Préparation du Filtre lenticulaire Filtres		Logbook Remplacer les cartouches tous les 3 lots Vérifier le fonctionnement des traceurs Température à 70±5 °C Installer les cartouches sur le filtre PALL Préchauffer l'ensemble de la filtration Paramètre majeur: installation des cartouches
	9. Préparatifs avant filtration RéacteurA		Logbook Configurer et inerte Alimenter les échangeurs en eau glycolée
	10. Transfert Réacteur B→ Réacteur A		Transférer la solution S2412 à débit maximum
	11. Chargement Acétone Réacteur B		Acétone = 158 ± 4 kg
	12. Transfert Acétone Réacteur B → Réacteur A	0	Chauffer à 50 ± 5°C Transférer l'Acétone Souffler la ligne de transfert à l'azote
CRISTALLISATION	13. Cristallisation A361		Paramètre critique: refroidissement adiabatique
	14. Maintien A361	0	Paramètre critique: refroidissement adiabatique

Figure 27: Extrait d'une fiche d'écarts critérisés 1

IV.2.2.1.3. Lecture des données scientifiques

La seconde étape dans l'élaboration d'une fiche d'écarts critérisés est l'étude de la documentation interne :

- les rapports de validation de procédé,
- les rapports provenant du laboratoire de développement,
- les investigations.

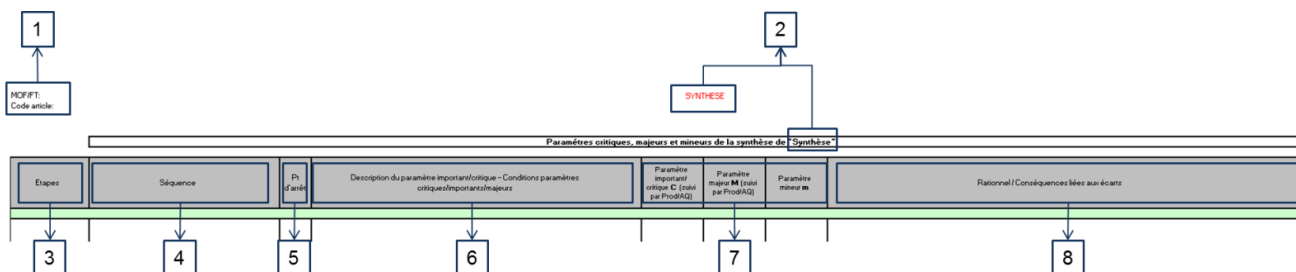
Les rapports de validation de procédé rendent compte des paramètres critiques et importants. Il y figure une description des impacts qualité potentiels en cas d'écarts. Ces informations sont recueillies pour compléter la fiche d'écarts critérisés.

Les informations recueillies dans les documents provenant du laboratoire de développement concernent principalement les impacts qualité lorsque les paramètres de la synthèse varient fortement. Ces documents regroupent l'ensemble des essais effectués au cours du développement, c'est donc au cours de ces essais que les paramètres de la synthèse sont le plus largement testés et que les conséquences sur la qualité du produit sont étudiées.

Enfin, les investigations rendent compte des écarts survenus au cours de campagnes, ayant potentiellement eu un impact qualité. Les investigations sont donc des connaissances par retour d'expérience. Elles peuvent faire l'objet d'analyses complémentaires en laboratoire ; les données de ces analyses peuvent alors être mentionnées dans les FEC.

Une fois les données internes collectées, une première édition de la fiche d'écartés critérisés peut être faite.

Les Fiches d'écartés critérisés sont construites sur le modèle donné en Figure 28. Les références des documents sur lesquels les données s'appuient doivent apparaître sur la fiche d'écartés critérisés (voir Figure 29).



1	Référence du MOF ou de la FT à laquelle la FEC se rapporte Code article
2	Titre du MOF/FT
3	Etapas de la synthèse du MOF/FT
4	Séquence dans la synthèse (point)
5	Indication des points d'arrêt
6	Description des paramètres de la séquence, avec mise en avant des paramètres critique, important et majeur
7	Critérisation des points : critique, important, majeur et mineur, mis en avant précédemment
8	Description des impacts qualité si déviations aux paramètres

Figure 28: Modèle Fiche d'Ecarts Critérisés

Séquence	Point d'arrêt	Description du paramètre important/critique - Conditions paramètres critiques/important/majeurs	Paramètre important I / critique C	Paramètre majeur M	Paramètre mineur m	Rationnel / Conséquences liées aux écarts
14. Transfert de TEA de A→B		Transfert totalité doseur A Transfert à 200 kg/h pendant 1/2h puis manuellement à 250 kg/h Température masse de A = 8 ± 4°C Température masse de B = 0 ± 3°C Paramètre critique: Maintien des températures, 8 ± 4°C pour A et 0 ± 3°C pour B.	X			Le respect de la température (8±4°C) est un paramètre donné critique dans le MOF, en dessous de 4°C, il y a un risque de figeage, et au delà, il y a un risque de démixtion. Il est nécessaire de refroidir le mélange TEA / réactif C / eau à 5-12°C afin d'avoir un milieu homogène. La TEA se démixie pour une température de l'ordre de 15-20 °C. (voir document 1 et document 2). Lorsque la température est plus élevée (+10°C), la réaction est incomplète. Ceci peut s'expliquer par une hydrolyse partielle du parachlorobenzènesulfochlorure (voir document 3). En revanche, un problème d'interruption de l'addition ne devrait pas causer de problème particulier (document 4), suite aux essais menés, il a été conclu qu'il n'y avait pas d'influence du temps de coulée de la solution TEA/ réactif C/eau sur le taux de conversion. De même, il n'y a donc pas d'influence de la vitesse d'agitation sur le temps de réaction pour les puissances d'agitation testées (0.2 à 1.5 W / l en début de coulée)
15. Rinçage à l'eau potable de l'A		Chargement par compteur de 100 ± 10 kg d'Eau Potable			X	Opérations unitaires élémentaires pour enchaînement de procédé
16. Rinçage de la ligne A→B		A→B :Température masse de la double enveloppe à 5°C Transfert de la totalité de A B : Maintien sous agitation du milieu à 0 ± 3°C, pendant 30 min puis décantation pendant 30 min Paramètre majeur: Température masse de la double enveloppe à 5°C		X		Il est nécessaire de maintenir la température voisine de 0-5°C lors de la première décantation, afin de maîtriser la quantité de l'impureté XX (c'est le chlorhydrate de triéthylamine présent dans la phase aqueuse qui provoque la formation de cette impureté), la cinétique de cette réaction est d'autant plus faible que la température est basse. (voir document 5)

Figure 29 : Extrait d'une fiche d'écartés critérisés 2

IV.2.2.1.4. Revue avec les experts

Afin de mieux comprendre certains paramètres dans la synthèse d'une molécule, ou bien pour compléter certaines informations non trouvées dans la documentation précédente, des échanges avec les experts chimistes du site sont indispensables.

IV.2.2.1.5. Réunion de validation de la fiche

Une fois la fiche d'écarts critérisés terminée, une réunion de validation est organisée avec le responsable du bâtiment de production où la synthèse du produit concerné est faite, l'expert chimiste, l'expert responsable des procédés, le responsable de l'assurance qualité production et l'animateur qualité en charge du bâtiment.

Les points sont passés en revue en détaillant les conséquences liées aux écarts. La fiche est, à l'issue de la réunion, corrigée en fonction des remarques faites, puis elle est mise en signature. Quatre signatures sont apposées sur la FEC: le responsable de production du bâtiment où a lieu la synthèse de la molécule, le responsable de l'assurance qualité, le responsable de l'assurance qualité production et l'expert chimiste.

IV.2.2.1.6. Intégration de la fiche dans les documents de fabrication

Avant de pouvoir intégrer la FEC en annexe du MOF, il faut réaliser un Change Control (CC), c'est-à-dire une demande de modification.

Pour l'intégration de FEC en annexe du document de fabrication, l'impact qualité est mineur, car il n'entraîne aucune modification sur la synthèse en production.

Dès lors que le CC est signé, la nouvelle version de la documentation de fabrication est éditée et remplace la précédente.

La FEC est donc, à l'issue du CC, intégrée au procédé de fabrication en vigueur, elle est indiquée et est propre à une version. Chaque FEC porte la référence du procédé de fabrication auquel elle se rapporte.

Lors de changement de version, il est indispensable de mettre à jour la FEC pour que celle-ci soit conforme à la nouvelle version.

IV.2.2.2. La mise à jour des fiches d'écarts critérisés

Chaque FEC est reliée à un mode opératoire et surtout à une version de celui-ci. Ainsi, dès qu'une modification est faite sur la documentation du procédé de fabrication, il convient de mettre à jour la FEC pour être en conformité avec les documents de production.

Une fois les modifications faites, la nouvelle FEC est ajoutée en annexe du nouveau document décrivant le procédé et est applicable par l'assurance qualité.

Il peut arriver que certains points demandent une réévaluation de la critérisation de l'écart suite aux changements dans le mode de fabrication. Dans ce cas, la FEC est à nouveau évaluée au cours d'une réunion de validation, à l'issue de laquelle la fiche est mise en signature et ajoutée ensuite en annexe du nouveau document de fabrication.

IV.2.3. Composition des FEC

Chaque synthèse est spécifique au produit final (matières premières, configuration des réacteurs...), néanmoins, des similitudes sont retrouvées entre les synthèses : de par la famille de produits (ex : phénothiazines), ou par des étapes communes à plusieurs synthèses chimiques.

Certains points sont détaillés dans la suite de ce chapitre, afin d'expliquer le raisonnement qui amène à la critérisation des FEC. Dans un souci de confidentialité aucun paramètre propre à la synthèse n'est donné, seul le raisonnement et l'explication scientifique qui conduisent à la critérisation d'un paramètre sont expliqués.

IV.2.3.1. Lavage

Les lavages consistent à éliminer des impuretés de la solution. Ces impuretés peuvent être issues de la matière première, ou bien s'être formées en cours de synthèse.

En cas de présence d'impureté acide ou basique, les lavages réalisés visent à ajouter une quantité donnée de solution acide ou basique, selon les impuretés à éliminer. Un contrôle de pH est ensuite réalisé.

Le pH (potentiel hydrogène) est un paramètre qui permet de définir si un milieu est acide ou basique. En cours de synthèse, ce paramètre peut être demandé pour contrôler la solution. Après prise d'échantillon par l'opérateur, celui-ci est apporté au laboratoire de contrôle fabrication, pour analyse.

Dans le cas d'un lavage acide, l'ajout d'acide permet de diminuer le pH du milieu et ainsi de salifier la molécule désirée. La salification est la formation d'un sel par réaction d'un acide sur une base. Les molécules acides n'étant pas solubilisées dans ce nouveau milieu, deux phases se dessinent, l'une se composant des impuretés acides (phase organique) et l'autre présentant la molécule finale (phase aqueuse). S'ensuit une étape de décantation, afin d'éliminer ces impuretés. Ceci est schématisé à la Figure 30.

Il en va de même pour les lavages basiques. (Voir Figure 31)

Le contrôle du pH se fait avant la phase de décantation car un pH hors spécification peut principalement conduire à une perte de rendement.

En effet, pour un lavage acide (voir Figure 32), un pH supérieur à la tolérance, peut conduire à une mauvaise acidification de la molécule active. La conséquence est une mauvaise séparation des phases et conduit donc à une élimination de la molécule active dans la phase organique. A l'inverse, pour un lavage basique (voir Figure 33), un pH inférieur à la tolérance, peut entraîner une perte de rendement par élimination de la molécule active dans la phase aqueuse

De cette manière, les quantités d'acide ou de base chargées au moment de ces lavages sont critérisées comme majeures. Les tolérances de pH à respecter pour ces deux lavages ont été classées comme importantes.

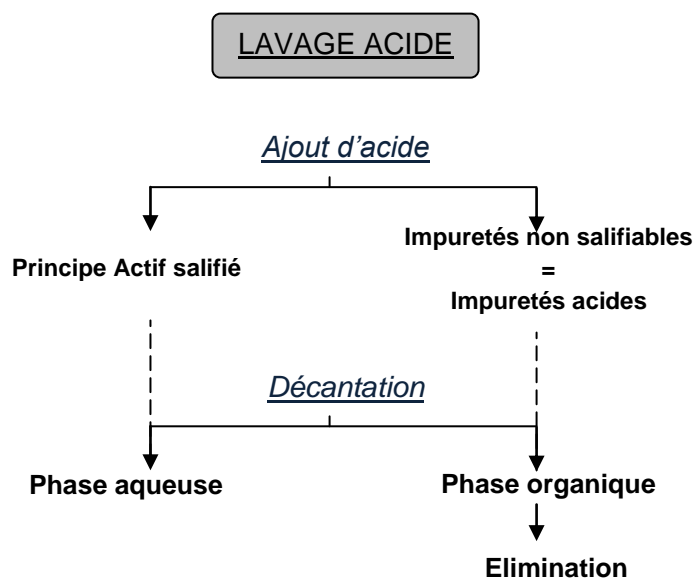


Figure 30 : Schéma des lavages acides

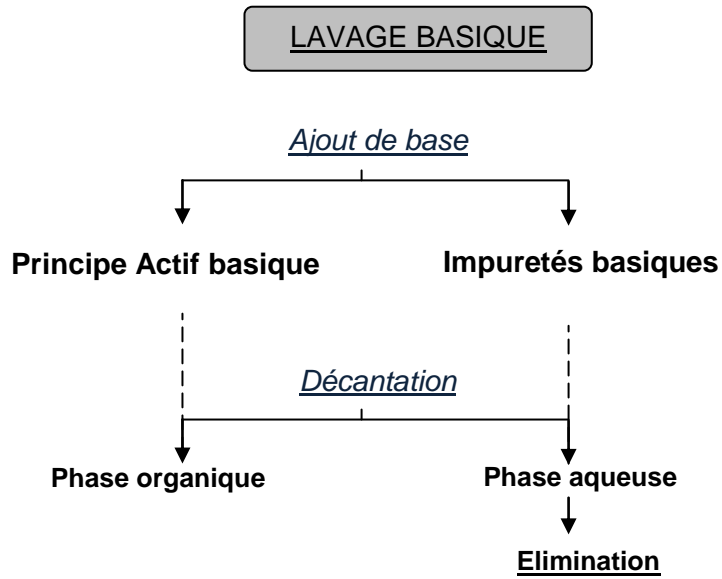


Figure 31 : Schéma des lavages basiques

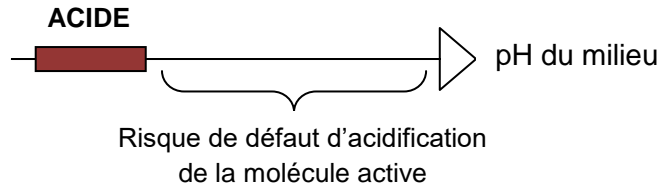


Figure 32 : Acidification du milieu

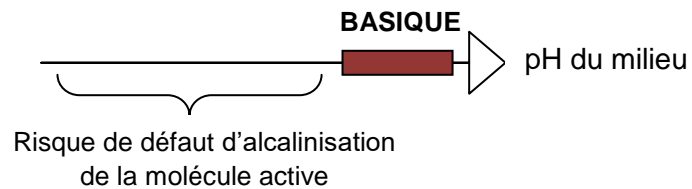


Figure 33 : Alcalinisation du milieu

IV.2.3.2. Distillation

La distillation est un procédé de séparation de mélange de substances liquides dont les températures d'ébullition sont différentes. Elle permet ainsi de séparer les constituants d'un mélange homogène. La température d'ébullition est régie par la loi des gaz parfaits et dépend ainsi de la variation de la température et de la pression (voir Figure 34 et Figure 35).

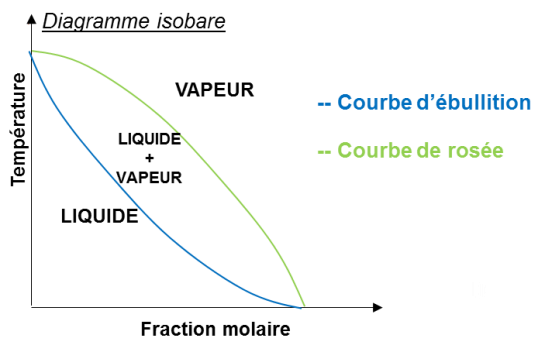
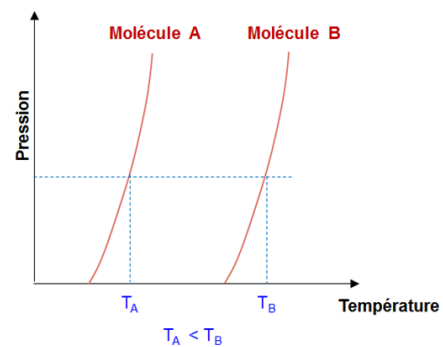


Figure 34 : Courbes d'ébullition et de rosée



La molécule A s'évapore en premier pour une pression donnée

Figure 35 : Courbes de vaporisation dans le diagramme température-pression

Chaque composant a une température d'ébullition qui lui est propre. A une pression donnée, les composants les plus volatils s'évaporent en premier. Ils sont ainsi récupérés en tête de colonne. Les composants les moins volatils, pour lesquels la température d'ébullition est plus élevée, sont récupérés en bas de la colonne.

Ainsi, sous l'effet de la chaleur, ou d'une faible pression, il est possible de séparer un mélange homogène.

La distillation se caractérise par une élimination du solvant et des impuretés du produit synthétisé, appelé base brute, pour donner en sortie une base dite distillée. Le schéma de l'installation d'une colonne à distiller est donné dans la Figure 36.

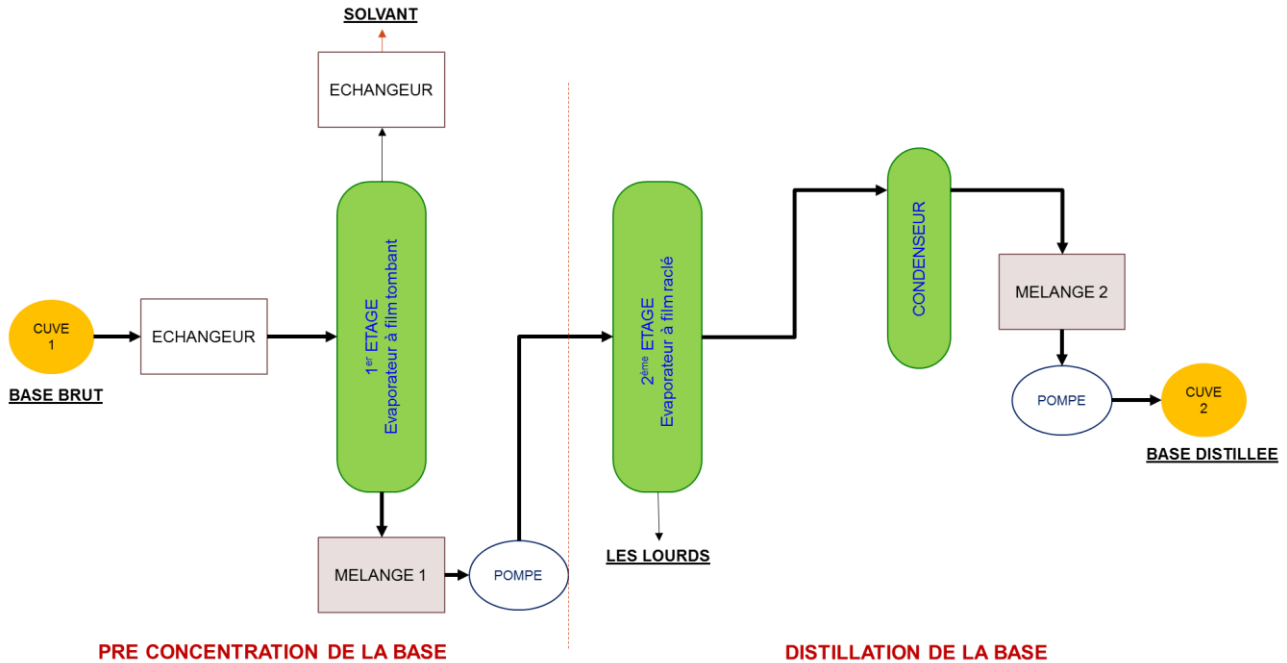


Figure 36: Colonne de distillation

Les deux paramètres : pression et température sont critérisés comme importants dans les FEC.

Le non-respect de ces paramètres peut conduire à une mauvaise séparation des substances entre elles, ce qui peut se traduire ainsi par la perte plus importante du produit désiré ou la présence d'impuretés et de solvant résiduel dans la solution en sortie, rendant ainsi le produit final non conforme par rapport aux spécifications données dans le dossier lot. D'où l'importance du respect de ces paramètres et leur critérisation comme important.

IV.2.3.3. Salification

La salification est une réaction qui consiste à transformer un corps en sel. La solution est initialement titrée, afin de déterminer la quantité de PA présente en solution et ajouter la quantité suffisante d'acide pour que la réaction se fasse.

L'impact d'un défaut d'ajout d'acide se traduit par une faible salification de la molécule et ainsi à une perte de rendement.

Cette étape conduit donc à la critérisation de deux points :

- Réalisation du titre potentiométrique
- Ajout d'acide,

C'est le résultat du titre potentiométrique qui donne la quantité d'acide à ajouter. Ces deux paramètres sont donc critérisés comme majeurs.

IV.2.3.4. Cristallisation

L'étape de cristallisation est réalisée en fin de production, afin de récupérer le PA synthétisé sous forme solide. Elle est bien souvent critérisée comme critique avec un suivi de la température et de la vitesse d'agitation.

La cristallisation se fait par refroidissement : l'abaissement de la température de la solution provoque la diminution de la solubilité du produit en solution et induit ainsi sa cristallisation.

La cristallisation influe sur la forme et la taille des particules finales.

A terme, les principes actifs sont administrés, sous une forme galénique définie, en vue d'une activité thérapeutique. Au sein de l'organisme, le PA doit être dissous dans les liquides biologiques pour pouvoir diffuser à travers les membranes lipidiques et ainsi atteindre son site d'action thérapeutique. L'intensité de l'effet thérapeutique résulte de la concentration plasmatique en PA, appelée biodisponibilité. Celle-ci dépend ainsi notamment de la cinétique de dissolution in vivo de la molécule, dépendant de sa structure cristalline.

De plus, la biodisponibilité peut également varier en fonction de la granulométrie des particules. La distribution granulométrie impacte également certaines caractéristiques de la poudre, comme la fluidité. La granulométrie influe donc sur les propriétés biopharmaceutiques et pharmacotechniques.

Ces deux points (structure tridimensionnelle et granulométrie) sont particulièrement suivis en production, et notamment au moment de l'étape de cristallisation.

Le principe de cristallisation repose essentiellement sur le choix des températures initiales de dissolution, du profil de températures imposées au cours du refroidissement, du choix de la vitesse d'agitation et de la sursaturation.

La vitesse d'agitation influe sur la granulométrie. Une agitation importante conduit à la formation de petits cristaux, alors qu'une agitation plus faible est responsable de la formation de gros cristaux, voire d'agglomérats.

La température influe, de son côté, sur la solubilité des molécules. Une température élevée conduit à la dissolution du PA, alors qu'une diminution de température conduit à sa

crystallisation. Les températures définies pour la rampe de refroidissement au cours de la cristallisation influent sur la forme cristalline de la molécule.

Comme évoqué précédemment, une même molécule peut cristalliser sous plusieurs formes cristallines, appelées polymorphes. Bien qu'ayant la même composition chimique, les polymorphes peuvent présenter des activités thérapeutiques bien différentes entre elles. La formation d'un polymorphe dépend de la température de cristallisation. Il convient ainsi de respecter les paramètres de température définis dans le MOF pour obtenir la forme cristalline souhaitée, au risque de non-conformité.

IV.2.3.5. Séchage

Le séchage est l'étape finale avant le conditionnement du produit fini, qui est ensuite livré aux industries pharmaceutiques pour leur mise en forme galénique.

Le séchage est une opération mettant en jeu :

- un transfert de matière : le solvant, qui passe à l'état de vapeur
- un transfert thermique : fourniture de chaleur pour le changement de phase

Il a pour but d'éliminer le solvant résiduel pour :

- améliorer les conditions de conservation du produit, et éviter une dégradation chimique (formation de polymorphe) ou une altération de sa forme (agglomérats), lorsque le solvant est présent sur une longue période,
- permettre une modification morphologique pour améliorer les propriétés utiles lors de la formulation : coulabilité, solubilité, compressibilité,

Sur le plan économique, il permet également de diminuer le coût de transport par une diminution du poids.

La qualité du séchage est évaluée par une mesure de l'humidité résiduelle qui est basée sur la mesure de la perte de masse du produit soumis à une température suffisante pour provoquer l'évaporation de l'eau. Ainsi l'humidité résiduelle se définit comme le rapport de la masse du produit sec sur la masse de produit humide. Le test doit être conforme aux spécifications décrites dans les dossiers réglementaires, pour pouvoir débarrasser ensuite le produit. Le résultat de ce test est critérisé en majeur.

IV.3. Planning et organisation du travail

IV.3.1. Organisation du travail

Le schéma heuristique permet de cartographier l'ensemble des acteurs intervenant sur un projet. Les schémas pour les FEC et les FT sont donnés sur la Figure 37 et la Figure 38. L'établissement des schémas heuristiques a permis d'établir une planification.

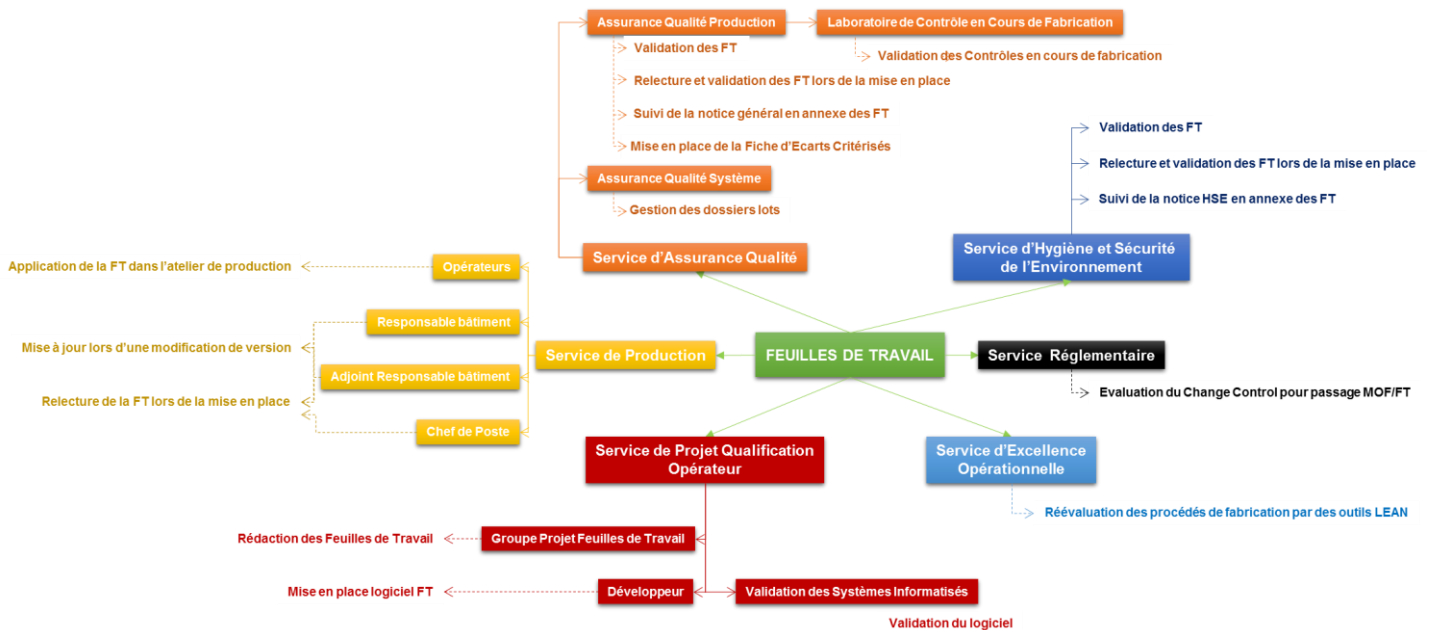


Figure 37: Schéma heuristique des Feuilles de Travail

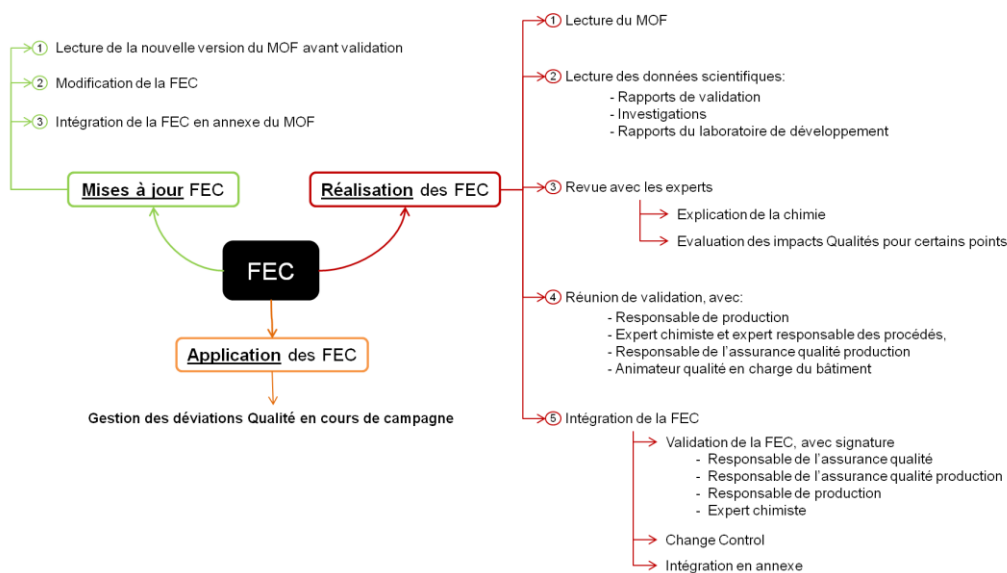


Figure 38: Schéma heuristique des Fiches d'écart critérisés

IV.3.2. Planification

La mise en place des Fiches d'Écarts Critérisés (FEC) et des Feuilles de travail a été effectuée parallèlement. La planification a donc été faite en tenant compte des campagnes de production, du planning du groupe de travail des Feuilles de Travail, et de la liste des synthèses n'ayant pas encore fait l'objet de FEC.

IV.3.2.1. Méthodologie mise en place

Après échanges avec les responsables de production et avec la cellule de travail, un planning indiquant l'ensemble des lancements de campagne du service de production est réalisé. A ce planning sont également intégrées les feuilles de travail à venir.

A partir de ces informations, une liste des Fiches d'écarts, en attente de mise en place, a été réalisée.

La capitalisation de l'ensemble de ces informations (campagne, cellules de travail, Fiches d'écarts critérisés) a permis de réaliser une planification pour organiser la mise en place de ces nouveaux documents. Ce planning est donné à titre d'exemple en Figure 39.

Un code couleur indiquant la tâche à mener avant chaque campagne, a été utilisé, soit :

- Réalisation complète de la fiche d'écart et évaluation Qualité de la Feuille de Travail (vert)
- Evaluation Qualité de la Feuille de Travail avec mise à jour de FEC déjà validée (rouge)
- Evaluation Qualité de la Feuille de Travail, mais aucune FEC attendue (bleu)

Il est difficile de quantifier la durée exacte nécessaire pour réaliser chacune de ces trois actions, car elles dépendent de la synthèse chimique, de sa complexité et de la documentation qui l'accompagne. De plus, certaines campagnes débutent à la même période, ce qui nécessite un suivi simultané de plusieurs campagnes de fabrication.

L'estimation d'une durée moyenne pour chacune de ces trois actions a été la suivante :

- quatre semaines : Evaluation Qualité de la Feuille de Travail avec réalisation de la FEC
- trois semaines : Evaluation Qualité de la Feuille de Travail avec mise à jour de FEC déjà validée
- deux semaines : Evaluation Qualité de la Feuille de Travail, mais aucune FEC attendue

Cette estimation a permis d'anticiper suffisamment les actions pour pouvoir répondre aux attentes avant chaque campagne

Le reporting planning, sur l'état d'avancement des Fiches d'écarts critérisés, était noté dans le planning, comme représenté dans la légende en Figure 40.

La difficulté dans cette organisation était de gérer l'ensemble des acteurs. Les variations de planning par la production et la cellule de travail ont pu être constatées. Il était donc important de conserver une bonne communication entre l'ensemble des acteurs pour être informé lors d'une modification et ainsi réévaluer les priorités suite au changement de planning.

Un écart n'est pas forcément dommageable, ce qui est grave c'est un retard « oublié » ou « laissé » sans action corrective.

Le planning était régulièrement mis à jour, en fonction des variations de la cellule de travail ou du service de production. Ces changements permettaient de mesurer les éventuelles conséquences futures, sur les autres tâches ou le délai de réalisation.

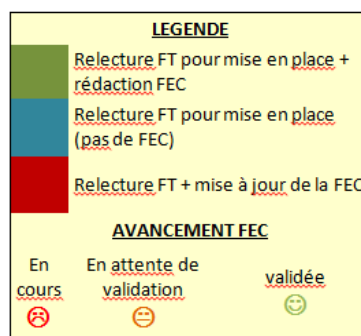


Figure 39 : légende du planning de travail

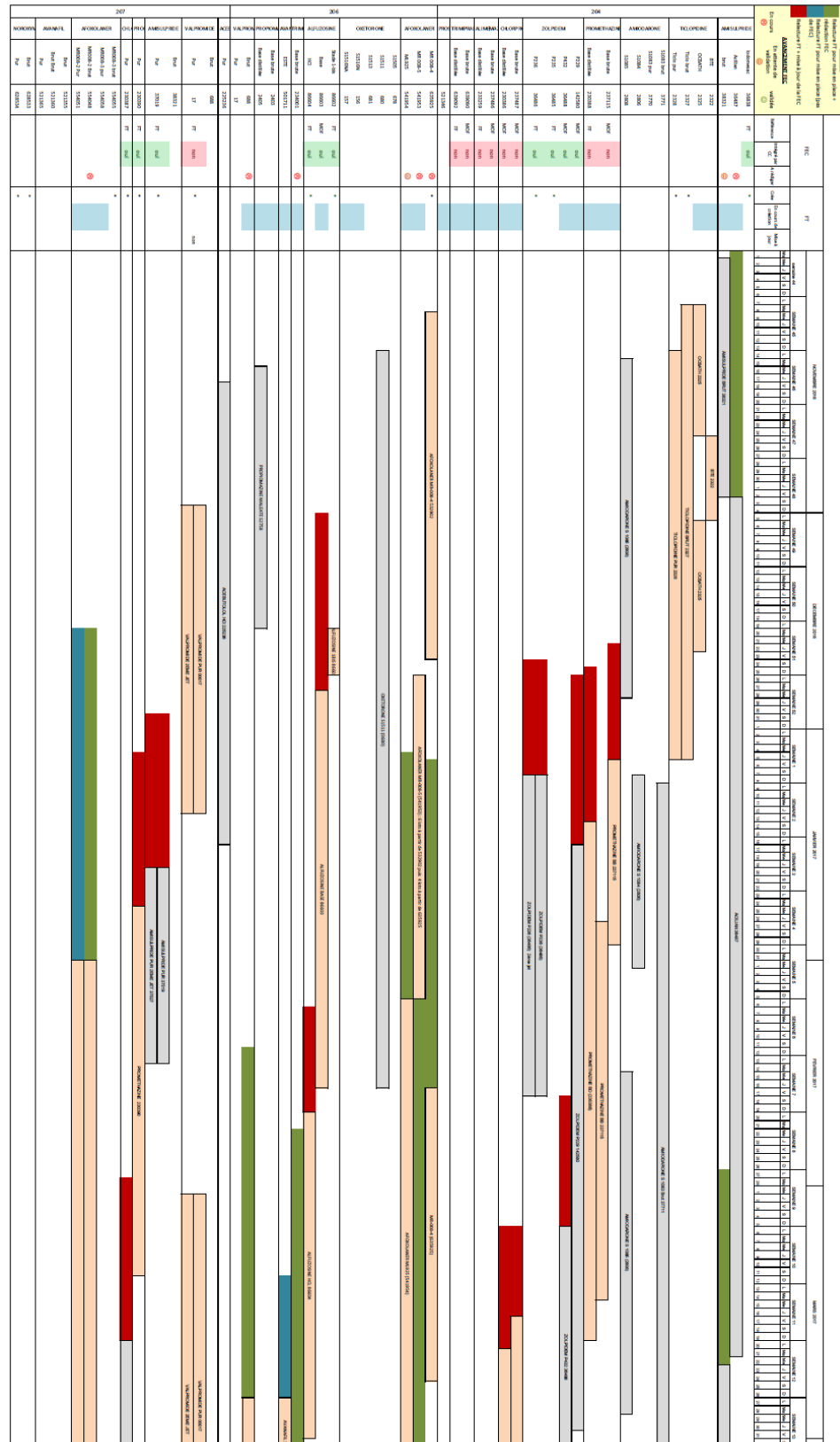


Figure 40: Planning de travail

IV.4. Les indicateurs qualité

L'assurance Qualité suit mensuellement l'activité de la production par des indicateurs clé de la performance qualité, appelés également Key Performance Indicator (KPI). Par le suivi des indicateurs qualité, il avait été mis en évidence un défaut dans le suivi du temps de libération des lots. Celui-ci est fixé à 30 jours, or, cet objectif n'était pas atteint. Suite à la mise en place des Feuilles de Travail, un nouvel indicateur a été créé pour évaluer le renseignement des dossiers de fabrication.

La revue du renseignement/signature et de la complétude du dossier de fabrication sont des basiques GMP sous la responsabilité de l'unité production. Le nouvel indicateur mesure l'efficacité du respect des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication en matière de remplissage des dossiers lots (rature, case vide, barrer/dater/signer, visa manquant).

Il se calcule selon la formule qui suit :

$$\frac{\text{Nombre d'écarts relevés pour cause d'anomalie de remplissage}}{\text{Nombre total de pages de FT vérifiées}}$$

L'objectif attendu pour cet indicateur est une valeur inférieure ou égale à 2,6%, soit moins de 3 erreurs BPF pour 100 pages de feuilles de travail.

De plus, une évaluation mensuelle du temps de libération des dossiers lots est également effectuée, avec un objectif de 30 jours. Chaque dossier lot libéré dans le mois est comptabilisé en comparant sa date de libération à sa date de fin de production.

Lors de la mise en place de cet indicateur, les résultats obtenus était très loin de l'objectif fixé. Ils traduisaient le manque de formation et de communication lors de l'implémentation des feuilles de travail dans les ateliers de production. Les résultats se sont par la suite stabilisés.

L'évaluation mensuelle du temps de libération, n'a pas réellement évolué suite à l'implémentation des Fiches d'écarts critérisés et des Feuilles de Travail. Cette évaluation est également discutable. Elle comptabilise l'ensemble des dossiers lots validés et libérés par le service Qualité, sur l'ensemble des dossiers lots en relecture sur le mois étudié. Cette analyse ne tient pas compte du respect des délais de livraison aux clients. Un produit peut être fabriqué pour un client, mais livré à sa demande quelques mois après. Pendant ce temps, il est stocké par le site fabriquant. Ainsi, dans ce cas de figure si le lot n'est pas libéré dans le mois, l'analyse du temps de libération rendra compte d'un résultat plus faible, bien qu'il n'y ait aucune conséquence de décaler le temps d'analyse du dossier lot, sur la satisfaction client et sur l'entreprise.

V. Conclusion

Les exigences requises pour produire des médicaments, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication. Leur respect est l'un des garants de la qualité, l'efficacité et la sûreté du produit fini. Elles sont complétées par la norme ISO 9001 et par l'ICH Q10.

Dans un contexte économique où la compétitivité est de plus en plus importante, les industriels cherchent à optimiser leur processus, afin d'augmenter la rentabilité de l'entreprise.

Pour cela, de nombreux outils ont été formalisés de manière théorique. Ces outils Qualité étant universels, il revient à chacun de se les approprier et de les appliquer en tenant compte du contexte et des problématiques réelles de l'entreprise.

La synthèse chimique de Principes Actifs est soumise à la réglementation pharmaceutique et fait l'objet de textes réglementaires qui lui sont spécifiques. Bien que ce soient des substances pour usage thérapeutique, le mode de production de ces usines et l'organisation qui en découle sont très différents de ce qui est mis en place sur les sites de production des médicaments.

La libération des lots de principes actifs est la dernière étape de contrôle avant livraison du produit fini aux sites responsables de la mise en forme galénique. Elle représente une contrainte temporelle et économique pour l'entreprise, l'objectif étant de réduire la durée de stockage et d'améliorer le délai de livraison, pour une meilleure satisfaction client.

La libération d'un lot de principe actif repose sur quatre étapes : la relecture des dossiers lots et l'évaluation de ses écarts, le contrôle en laboratoire du produit fini, le traitement des investigations et la mise en place de Change Control.

La mise en œuvre d'outils visant à améliorer la relecture des dossiers lots et la réévaluation des documents décrivant les procédés de fabrication constituent une voie d'optimisation dans la gestion de la libération des lots.

Bien qu'ayant un objectif commun, ces deux projets ont été menés de manière différente. Le premier repose sur la compréhension des synthèses chimiques réalisées et de la capacité à vulgariser les données scientifiques à destination des agents de maîtrise, alors que le second est une revalorisation de la documentation de fabrication, destiné à l'ensemble du personnel amené à remplir ou relire les dossiers lots.

Les changements des méthodes de travail occasionnés par ces projets ont dû être accompagnés et suivis pour assurer l'adhésion de toutes les personnes impliquées par ces modifications. Ces deux aspects ont été essentiels dans la conduite et dans le bon déroulement de ce projet. Pour évaluer objectivement les modifications apportées par ce projet, il est également important de mettre en place des indicateurs précis et spécifiques.

Références bibliographiques

1. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
2. Ordre National des Pharmaciens -Dossier Chaine Medicament [En ligne]. Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/123319/645118/version/1/file/J21-Dossier-ChaineMedicament.pdf> (consulté le 14 Novembre 2018)
3. Drug Master Files (DMFs) [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/formssubmissionrequirements/drugmasterfilesdmfs/default.htm> (consulté le 14 Novembre 2018)
4. Qu'est ce qu'un Drug Master File? [En ligne]. Disponible sur:
<http://www.sante.dz/Incpp/Incpp-formation/DMF-2010.pdf> (consulté le 14 Novembre 2018)
5. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain ANSM [En ligne]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf (consulté le 17 Novembre 2018)
6. LEEM - La réglementation du médicament La réglementation du médicament [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf> (consulté le 17 Novembre 2018)
7. Code de la santé publique | Legifrance [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665> (consulté le 13 Novembre 2018)
8. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm090016.htm> (consulté le 13 Novembre 2018)
9. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) [En ligne]. Disponible sur:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;jsessionid=12F04CA6DA0F2E3F850AA0D44685158A?sequence=1 (consulté le 13 Novembre 2018)
10. Guidelines : ICH [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/guidelines.html> (consulté le 14 Novembre 2018)
11. CTD : ICH [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/ctd.html> (consulté le 13 Novembre 2018)
12. Guide for the Quality Module 3 - Part S Drug Substance [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.moph.gov.lb/userfiles/files/HealthCareSystem/Pharmaceuticals/QualityAssuranceofPharmaceuticalProducts/GuidelinesEnglishModule3Spart.pdf> (consulté le 13 Novembre 2018)
13. EMA - Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Quality [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-m-4-q-common->

technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-quality-step-5_en.pdf
(consulté le 13 Novembre 2018)

14. ISO - Systèmes de management de la qualité — Exigences [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr> (consulté le 13 Novembre 2018)
15. Formation: Fondamentaux de l'ISO 9000 & Management des Processus [En ligne]. Disponible sur: http://www.utc.fr/fim/films/qp01/supports/04a_MQ_M2_QP01_2007_GF_ISO_9000_Processus.pdf (consulté le 13 Novembre 2018)
16. Formation Système de management de la qualité [En ligne]. Disponible sur: https://www.univ-orleans.fr/sites/default/files/Master%20IM2PS/documents/systeme_de_management_de_la_qualite_2014-2015_-_1.pdf (consulté le 13 Novembre 2018)
17. ANSM - Guide des bonnes pratiques de fabrication - 30 Décembre 2016 [En ligne]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b1e04e0a897f91e98f4c0271e1145b1.pdf (consulté le 13 Novembre 2018)
18. La roue de Deming ou PDCA [En ligne]. Disponible sur: <http://qualite-aquitainepdca.com/apropos-catherine-marchand/methode-pdca/> (consulté le 13 Novembre 2018)
19. ISO - Principes de management de la qualité [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/pub100080.pdf> (consulté le 13 Novembre 2018)
20. L'ISO 9001 Facile: Les processus [En ligne]. Disponible sur: <http://www.certification-iso-9001.fr/definitions/processus/> (consulté le 13 Novembre 2018)
21. Définition Processus Qualité ISO 9001 [En ligne]. Certification QSE. 2017. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/definition-processus-qualite-iso-9001/> (consulté le 13 Novembre 2018)
22. Diagramme de Pareto : Définition / Méthode / Technique [En ligne]. Disponible sur: <http://www.commentprogresser.com/outilpareto.html> (consulté le 13 Novembre 2018)
23. L'analyse SWOT [En ligne]. Disponible sur: https://www.u-psud.fr/_resources/scd/scd-Sceaux/swot.pdf?download=true (consulté le 13 Novembre 2018)
24. Comment choisir un bon indicateur de mesure ? SMART !!! [En ligne]. Kultur StartUp. 2014. Disponible sur: <http://www.kulturstartup.fr/comment-choisir-bon-indicateur-mesure-smart/> (consulté le 13 Novembre 2018)
25. L'hygiène dans l'industrie [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fao.org/docrep/004/T0587F/T0587F01.htm> (consulté le 14 Novembre 2018).
26. Le cercle de SINNER [En ligne]. Disponible sur: <http://boutique.hypronet.fr/Le-cercle-de-SINNER> (consulté le 19 Novembre 2018)
27. ICH - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY [En ligne]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf (consulté le 14 Novembre 2018)

28. ANSES - Guide de validation des méthodes d'analyses [En ligne]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES_GuideValidation.pdf (consulté le 14 Novembre 2018)
29. CHOIX ET VALIDATION D'UNE METHODE D'ANALYSE [En ligne]. Disponible sur: http://www2.agroparistech.fr/IMG/pdf/Choix_et_Validation_Methode-2.pdf (consulté le 14 Novembre 2018)
30. Gestion de la production - ROLE ET IMPORTANCE [En ligne]. Disponible sur: <http://gestion-production.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=3301179&pageId=220654> (consulté le 14 Novembre 2018)
31. Gestion des flux - Comparaison continu discontinu [En ligne]. Disponible sur: http://www.cetice.u-psud.fr/aunege/gestion_flux/co/2_4.html (consulté le 14 Novembre 2018)
32. Gestion de la production - METHODES ET OUTILS [En ligne]. Disponible sur: <http://gestion-production.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=3301179&pageId=220662> (consulté le 14 Novembre 2018)
33. Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament Etapes du devenir du médicament [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (consulté le 14 Novembre 2018)
34. Pharmacologie - Résorption/Absorption [En ligne]. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_3_Resorption_Absorption_septembre_2005.pdf (consulté le 17 Novembre 2018)
35. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES: Aspects positifs et négatifs [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/IAMDescNantes2016VF.pdf> (consulté le 14 Novembre 2018)
36. EDQM - Guide technique pour l'élaboration des monographies - 7ème édition 2015 [En ligne]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_technique_pour_l_elaboration_des_monographies_7eme_edition_2015.pdf (consulté le 17 Novembre 2018)
37. Introduction à la pharmacocinétique - passage transmembranaire [En ligne]. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_2_Introduction_a_la_pharmacocinetique_passages_transmembranaires_septembre_2005.pdf (consulté le 14 Novembre 2018)
38. Séparation des énantiomères innovation thérapeutique et/ou stratégie industrielle? [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01202445/document> (consulté le 19 Novembre 2018)
39. Maîtrise du Polymorphisme dans les Procédés de Cristallisation de Produits d'Intérêts Pharmaceutiques [En ligne]. Disponible sur: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000077/01/teychene.pdf> (consulté le 14 Novembre 2018)

40. ICH - STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2) [En ligne]. Disponible sur: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf (consulté le 14 Novembre 2018)
41. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document> (consulté le 14 Novembre 2018)
42. Direction de la pharmacie et du médicament - Lignes directrices sur la stabilité [En ligne]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23052fr/s23052fr.pdf> (consulté le 14 Novembre 2018)

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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

L'optimisation de la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs.

Dans un contexte économique où la compétitivité est de plus en plus importante, les industriels cherchent à optimiser leur processus, afin d'augmenter leur rentabilité.

Pour gérer, maintenir et accroître son niveau de qualité, toute industrie doit posséder un système qualité efficace. De cette manière, des outils spécifiques ont été créés et mis en place par les industriels pour permettre le management de la qualité et son amélioration.

La production industrielle de produits de santé présente donc de nombreux enjeux économiques, mais également des enjeux en termes de santé publique.

L'objectif de cette thèse est de répondre à la problématique suivante : Quels sont les moyens pouvant être mis en œuvre par les industries pour optimiser la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs ?

Afin de répondre à cette problématique les thèmes suivants seront abordés : les acteurs dans la réglementation des produits de santé qui définissent le cadre de fonctionnement des entreprises ; la notion de Qualité Pharmaceutique et les différents outils ; les enjeux de la production, pour la fabrication de Principe Actif par synthèse chimique et l'illustration de ces propos par la mise en place d'outils développés spécifiquement pour améliorer les conditions de libération de lots, afin de répondre au besoin d'une entreprise.

Mots-clés : **Assurance Qualité, Libération de lot, Principes Actifs, Flux, Amélioration**

Optimisation of batch release management in an Active Substances manufacturing company

In an economic context where competitiveness is becoming increasingly important, manufacturers seek to optimize their process in order to increase their profitability.

To deal, sustain and increase their quality level, each industry has to possess an effective quality system. In that way, specific tools have been created and implemented by the manufacturers to allow quality management and its improvement.

Drug production in an industrial scale shows a lot of economic issues, but also public health issues.

The aim of this thesis is to respond to the following issue: Which means can be implemented in an active substances manufacturing company, to improve management for the batch release?

To answer to this question, the following topics are explained: the regulation of the drugs, which defines the work environment of the industry, the pharmaceutical quality concept and its different tools, the production issues for the active substance produced by chemical synthesis and the illustration of these remarks by the implementation of tools, developed specifically to improve batch release conditions, in order to satisfy the need of an industry.

Keywords : **Quality Assurance, Batch Release, Active Substance, Flow, Improvement**

