



HAL
open science

Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament : application à la conception d'un comprimé à croquer

Véronique Mallo

► **To cite this version:**

Véronique Mallo. Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament : application à la conception d'un comprimé à croquer. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01214072

HAL Id: dumas-01214072

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214072>

Submitted on 9 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX – COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse N°103

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Véronique MALLO

Née le 18 Août 1981 à BORDEAUX (33)

Le 11 Septembre 2015 à Bordeaux (33)

**SOUS-TRAITANCE ET DEVELOPPEMENT
PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT :
APPLICATION A LA CONCEPTION D'UN
COMPRIME A CROQUER**

Directeur de Thèse

Monsieur Luc GRISLAIN – Professeur – Directeur du LTPIB – Docteur en
Pharmacie

Jury

Mr Luc GRISLAIN	Professeur – Directeur du LTPIB – Docteur en Pharmacie	Directeur Président
Mme Caroline VAUDRON	Docteur en Pharmacie – Hôpital de Libourne	Membre
Mr Olivier BROUSSAUD	Docteur en Pharmacie – Co fondateur de Physica Pharma	Membre

UNIVERSITE DE BORDEAUX – COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse N°103

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Véronique MALLO

Née le 18 Août 1981 à BORDEAUX (33)

Le 11 Septembre 2015 à Bordeaux (33)

**SOUS-TRAITANCE ET DEVELOPPEMENT
PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT :
APPLICATION A LA CONCEPTION D'UN
COMPRIME A CROQUER**

Directeur de Thèse

Monsieur Luc GRISLAIN – Professeur – Directeur du LTPIB – Docteur en
Pharmacie

Jury

Mr Luc GRISLAIN	Professeur – Directeur du LTPIB – Docteur en Pharmacie	Directeur Président
Mme Caroline VAUDRON	Docteur en Pharmacie – Hôpital de Libourne	Membre
Mr Olivier BROUSSAUD	Docteur en Pharmacie – Co fondateur de Physica Pharma	Membre

A ma famille,

A mes proches,

A mes amis de Pharmacie et d'ailleurs,

A tous ceux qui m'ont accompagnée durant le long cheminement de mes études.

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT / DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Luc GRISLAIN

Docteur en Pharmacie - Directeur du LTPIB – U.F.R des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Bordeaux II

Pour avoir accepté de présider et diriger ce travail.

Pour m'avoir permis par vos conseils de faire aboutir ce travail.

Pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A NOS JUGES

Madame Caroline VAUDRON

Docteur en Pharmacie - Hôpital de Libourne

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Pour m'avoir accompagnée tout au long de mes études.

Pour ton amitié, ta sympathie et ta disponibilité.

Monsieur Olivier BROUSSAUD

Docteur en Pharmacie industrielle – Cofondateur Physica Pharma

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Pour m'avoir confié le projet présenté dans cette thèse.

Pour avoir accompagné mes débuts dans le monde de la galénique.

Recevez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe de Physica Pharma pour leur gentillesse, leur aide ainsi que leur expérience qui m'ont été précieuses lors de cette première immersion dans le domaine du développement galénique.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS	11
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : LE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE D’UN MEDICAMENT	15
I. CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT	16
1. DEFINITION DU MEDICAMENT	16
2. SCHEMA DE GENESE D’UN MEDICAMENT : DE LA DECOUVERTE DE LA MOLECULE A SA COMMERCIALISATION	16
2.1. LA RECHERCHE FONDAMENTALE	18
2.2. L’EVALUATION PRE-CLINIQUE	18
2.3. L’EVALUATION CLINIQUE.....	19
2.4. LE CIRCUIT ADMINISTRATIF DU MEDICAMENT.....	21
2.5. LA PHARMACOVIGILANCE ET LA COMMERCIALISATION	21
II. ARTICULATION DU DEVELOPPEMENT GALENIQUE DANS LA GENESE DU MEDICAMENT	22
1. ORIGINE ET EVOLUTION DU MOT	24
2. INTRODUCTION A LA GALENIQUE : DEFINITION ET OBJECTIFS DE LA DISCIPLINE.....	25
III. DEMARCHE D’UN DEVELOPPEMENT GALENIQUE.....	26
1. GRANDS TYPES DE DEVELOPPEMENT GALENIQUE	27
2. CONTRAINTES D’UN DEVELOPPEMENT GALENIQUE.....	27
3. PREFORMULATION	29
3.1. DEFINITION ET OBJECTIF	29
3.2. ETUDE DES PARAMETRES DU PRINCIPE ACTIF	30
3.2.1. Paramètres physico-chimiques	30
3.2.2. Devenir dans l’organisme	33
3.2.3. Paramètres toxicologiques	34
3.3. CHOIX DE LA VOIE D’ ADMINISTRATION ET DE LA FORME GALENIQUE	34
3.4. LES EXCIPIENTS.....	35
3.4.1. Définition et classification.....	35
3.4.2. Inertie	38
3.4.3. Critère de choix des excipients	38
4. FORMULATION	42
4.1. DEFINITION	42
4.2. ESSAIS DE FAISABILITE.....	42

4.3. PHASE D'OPTIMISATION DE LA FORMULE	43
5. ETUDE ET OPTIMISATION DU PROCEDE DE FABRICATION	43
6. TRANSPOSITION D'ECHELLE	45
DEUXIEME PARTIE : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET SOUS-TRAITANCE	48
I. L'UNIVERS DE LA SOUS-TRAITANCE	49
1. DEFINITION DE LA SOUS-TRAITANCE.....	49
2. PLACE ET EVOLUTION DE LA SOUS-TRAITANCE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	50
3. LES ACTIVITES SOUS-TRAITEES ET LES LIMITES A LA SOUS-TRAITANCE	52
3.1. LES ACTIVITES SOUS-TRAITEES	52
3.1.1. La sous-traitance en recherche et développement.....	53
3.1.2. La sous-traitance de production	55
3.1.3. La sous-traitance des services	55
3.2. LES LIMITES DE LA SOUS-TRAITANCE	57
4. LES RAISONS DU RECOURS A LA SOUS-TRAITANCE	58
4.1. LA SOUS-TRAITANCE DUE A UNE INSUFFISANCE DE CAPACITE.....	58
4.2. LA SOUS-TRAITANCE SPECIALISEE	58
4.3. LA SOUS-TRAITANCE D'ECONOMIE.....	59
4.3.1. Le coût du sous-traitant nettement inférieur	59
4.3.2. La sous-traitance marginale	60
4.4. LA SOUS-TRAITANCE COMME MESURE DE PREVOYANCE	60
4.4.1. Lors du lancement d'un nouveau médicament.....	60
4.4.2. Les produits en phase en déclin	61
4.4.3. La sous-traitance comme alternative.....	61
4.5. LA SOUS-TRAITANCE ET LE RISQUE INDUSTRIEL.....	61
4.6. LA SOUS-TRAITANCE ET LE MANQUE DE RESSOURCES	62
4.7. LA SOUS-TRAITANCE ET LE GAIN DE TEMPS.....	62
II. LES RELATIONS ENTRE LE DONNEUR D'ORDRE ET LE SOUS-TRAITANT.....	63
1. SOUS-TRAITANCE ET TEXTES REGLEMENTAIRES	63
1.1. APPARITION ET EVOLUTION REGLEMENTAIRE DE LA SOUS-TRAITANCE.....	64
1.2. CAS PARTICULIER DU DEVELOPPEMENT GALENIQUE	64
2. LES DOCUMENTS CONTRACTUELS	65
2.1. ETABLISSEMENT DU LIEN DE SOUS-TRAITANCE	65
2.2. LE CONTRAT DE SOUS-TRAITANCE	66
2.2.1. Intérêt du contrat	66

2.2.2. Clauses du contrat	66
2.3. LE CAHIER DES CHARGES	69
2.3.1. Définition	69
2.3.2. Contenu du cahier des charges	69
3. LES OBLIGATIONS DES COCONTRACTANTS	71
3.1. LES OBLIGATIONS DU DONNEUR D'ORDRE.....	71
3.1.1. Obligation de règlement	71
3.1.2. Obligation de confidentialité.....	71
3.2. LES OBLIGATIONS DU SOUS-TRAITANT	71
3.2.1. Obligation de résultats ou de moyen.....	71
3.2.2. Obligation d'information	72
3.2.3. Obligation de confidentialité.....	72
TROISIEME PARTIE : LE DEVELOPPEMENT D'UN COMPRIME A CROQUER PAR UN SOUS-TRAITANT	73
I. PRESENTATION DU PROJET DE SOUS-TRAITANCE	74
1. LES ACTEURS DE LA SOUS-TRAITANCE	74
1.1. LE DONNEUR D'ORDRE	74
1.2. LE SOUS-TRAITANT	74
2. LES ATTENTES DU DONNEUR D'ORDRE.....	75
2.1. LES ATTENTES GALENIQUES	75
2.2. LES ATTENTES ANALYTIQUES.....	76
II. PREFORMULATION ET CHOIX DES EXCIPIENTS	77
1. DONNEES RELATIVES AU PRINCIPE ACTIF.....	77
1.1. DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES	77
1.2. DONNEES PHARMACOCINETIQUES	77
1.2.1. Absorption.....	77
1.2.2. Distribution	77
1.2.3. Métabolisme.....	78
1.2.4. Excrétion	78
2. DONNEES RELATIVES A LA VOIE D'ADMINISTRATION ET A LA FORME GALENIQUE	78
2.1. DEFINITION DU COMPRIME A CROQUER	78
2.2. AVANTAGES DU COMPRIME A CROQUER.....	79
2.2.1. Une forme adaptée à une large population.....	79
2.2.2. Une forme qui améliore l'observance	80
2.2.3. Une forme adaptée à des pathologies diverses.....	80

2.3. INCONVENIENTS DU COMPRIME A CROQUER	81
3. CHOIX DES EXCIPIENTS	81
III. ETUDE DE FAISABILITE	83
1. AMELIORATION DE LA SENSATION EN BOUCHE	84
2. AMELIORATION DU GOUT.....	85
3. DEMANDE DU DONNEUR D'ORDRE	86
4. ETUDE DES CARACTERISTIQUES DE LA POUDRE	87
4.1. ECOULEMENT.....	87
4.2. TASSEMENT.....	88
4.3. RESULTATS DES TESTS	89
IV. PHASE DE DEVELOPPEMENT.....	90
1. OPTIMISATION DE LA FORMULE RETENUE	90
1.1. OPTIMISATION DE LA QUANTITE DE COLORANT.....	90
1.2. OPTIMISATION DE LA SENSATION EN BOUCHE	91
2. VERIFICATION DE L'HOMOTHETIE DE LA FORMULE.....	91
3. OPTIMISATION DU PROCEDE DE MELANGE	93
4. OPTIMISATION DE LA DURETE	97
4.1. DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES DES COMPRIMES.....	98
4.2. OPTIMISATION DE LA DURETE POUR LE FORMAT DE 5 MG.....	99
4.3. OPTIMISATION DE LA DURETE POUR LE FORMAT DE 4 MG.....	100
5. REALISATION DES LOTS DE CONFIRMATION	100
5.1. CARACTERISTIQUES DU MELANGE.....	101
5.2. LOT DE CONFIRMATION POUR LE FORMAT 5 MG	101
5.3. LOT DE CONFIRMATION POUR LE FORMAT 4 MG	103
5.4. DISSOLUTION DES LOTS DE CONFIRMATION.....	104
5.4.1. Généralités.....	104
5.4.2. Etapes du test.....	105
V. SCALE-UP : REALISATION DES LOTS PRE PILOTES	108
1. PREPARATION DU MELANGE A COMPRIMER.....	109
2. COMPRESSION DU MELANGE DE POUDRE.....	111
3. CONDITIONNEMENT DES COMPRIMES	112
4. ETUDES DE PRE SATBILITE	113
4.1. CONTROLES DES COMPRIMES DURANT LA PRE STABILITE	113
4.1.1. Conditions : 25°C et 60 % HR	113

4.1.2. Conditions : 40°C et 75 % HR.....	114
4.2. RESULTATS DES ETUDES DE PRE STABILITE.....	115
5. DEVENIR DU PROJET	116
CONCLUSION.....	118
BIBLIOGRAPHIE	121
SERMENT DE GALIEN.....	126

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 01 : Exemples de spécialités à croquer disponibles sur le marché français.....	79
Tableau 02 : Essai de la formule de départ.....	83
Tableau 03 : Variation des quantités d'arôme et d'aspartam.....	85
Tableau 04 : Formule du lot IG52212-1	86
Tableau 05 : Caractéristiques du mélange final du lot IG62003-1	89
Tableau 06 : Caractéristiques du mélange final du lot VM60607-1.....	99
Tableau 07 : Procédé de mélange du lot VM61207-1	94
Tableau 08 : Procédé de mélange du lot VM61707-1	94
Tableau 09 : Procédé de mélange du lot VM61807-1	94
Tableau 10 : Résultats du dosage des mélanges	95
Tableau 11 : Procédé de mélange du lot VM62007-1	96
Tableau 12 : Procédé de mélange du lot VM62107-1	97
Tableau 13 : Détermination de l'intervalle de dureté optimale du format 5 mg.....	99
Tableau 14 : Détermination de l'intervalle de dureté optimale du format 4 mg.....	100
Tableau 15 : Caractéristiques du mélange final du lot VM63108-1.....	101
Tableau 16 : Résultats des lots réalisés lors de la compression du lot VM63108-1.....	102
Tableau 17 : Tests de friabilité et de désagrégation du lot VM63108-1.....	102
Tableau 18 : Résultats des lots réalisés lors de la compression du lot VM60109-1.....	103
Tableau 19 : Tests de friabilité et de désagrégation du lot VM60109-1.....	103
Tableau 20 : Temps de prélèvements.....	105
Tableau 21 : Gamme étalon du test de dissolution	106
Tableau 22 : Procédé de mélange du lot pré pilote.....	109
Tableau 23 : Caractéristiques du mélange final du lot VM60809-1.....	110
Tableau 24 : Dosage du mélange final du lot VM60809-1.....	111
Tableau 25 : Evolution des paramètres pharmacotechniques sur 3 mois à 25°C et 60 % HR.....	113
Tableau 26 : Evolution des paramètres pharmacotechniques sur 3 mois à 40°C et 75 % HR.....	114
Figure 01 : Les grandes étapes de la vie d'un médicament.....	17
Figure 02 : Rôle charnière entre la recherche et l'exploitation.....	23
Figure 03 : Principales étapes de la préformulation.....	41
Figure 04 : Carte de masse du lot de confirmation VM63108-1.....	102
Figure 05 : Carte de masse du lot de confirmation VM60109-1.....	103
Photographie 01 : Poinçons et matrices utilisés	86
Graphique 01 : Profil de dissolution du lot VM63108-1 versus princeps.....	107
Graphique 02 : Profil de dissolution du lot VM60109-1 versus princeps.....	107

INTRODUCTION

Le point de départ de tous les médicaments est commun et immuable : il s'agit de la découverte d'une nouvelle molécule. Cette molécule est source d'espoir, pour son découvreur, mais également pour le corps médical et le patient. Cependant, de cette découverte à la commercialisation d'un médicament, le chemin est long et semé d'embûches et seuls quelques rares candidats parviennent à franchir toutes les étapes et à faire leur apparition sur le marché. Le développement pharmaceutique est, il est vrai, un pari risqué, long et coûteux, mais somme toute indispensable pour enrichir l'arsenal thérapeutique à disposition du corps médical et par là même, du patient. Parmi toutes les disciplines qu'implique le développement d'un médicament, la galénique, par sa finalité : mettre en forme le médicament en vue de son action et de sa conservation, apparaît comme une étape clé, carrefour. Pourtant, malgré ce rôle clé, certains laboratoires pharmaceutiques choisissent de confier le développement galénique de leur médicament à des prestataires de services.

En effet, depuis quelques années, un phénomène jusqu'alors « réservé » aux industries automobile ou aéronautique, s'étend à l'industrie pharmaceutique : il s'agit du recours à la sous-traitance. Cette pratique est envisageable pour toutes les étapes d'un développement pharmaceutique et se conçoit pour des raisons diverses et variées (économiques, pratiques, matérielles,...). D'abord marginale, la sous-traitance est désormais monnaie courante et totalement intégrée dans la stratégie des industries pharmaceutiques. Cet essor a permis de voir émerger des professionnels à part entière sur le marché du travail, les sous-traitants, qui se composent aussi bien de petites que de moyennes entreprises.

Ce travail a pour but d'explicitier la démarche adoptée par un sous-traitant, en l'occurrence Physica Pharma, lorsqu'il se voit confier un projet de développement galénique. Dans une première partie, après avoir cité l'enchaînement des étapes d'un développement pharmaceutique, nous aborderons plus en détail l'une des disciplines qui le compose : le développement galénique. Puis nous nous intéresserons à la notion de sous-traitance, d'abord pour la définir et comprendre les raisons de son essor, puis pour clarifier les liens et documents qui régissent les relations entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. Enfin, un exemple concret nous éclairera sur la méthode adoptée par Physica Pharma pour mener à bien projet, en s'efforçant de mettre en lumière le rôle, la place de chaque cocontractant pendant le déroulement du projet.

PREMIERE PARTIE :
LE DEVELOPPEMENT
PHARMACEUTIQUE D'UN
MEDICAMENT

I. CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT

1. DEFINITION DU MEDICAMENT

Selon l'article L 5111-1 du Code de la Santé Publique, on entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». ^[48]

2. SCHEMA DE GENESE D'UN MEDICAMENT : DE LA DECOUVERTE DE LA MOLECULE A SA COMMERCIALISATION ^{[28] [53]}

Il est indispensable d'avoir à l'esprit que pour tout médicament mis sur le marché, un travail considérable ainsi qu'une sélection draconienne ont été effectués en amont. En effet, un développement pharmaceutique c'est :

- 10 000 molécules criblées,
- 100 molécules retenues et testées chez l'animal,
- 10 candidats médicaments étudiés en clinique chez l'homme,
- 1 seule molécule commercialisée au final.

Compte tenu de ces quelques chiffres, on peut d'ores et déjà énoncer que la mise au point d'un médicament est un processus :

- long : il demande 12 ans de travail en moyenne,
- complexe : aussi bien d'un point de vue scientifique que technique,
- aléatoire : il peut être interrompu à tout moment,
- coûteux : il représente un investissement d'environ 1 milliard environ,
- risqué : seul 1 médicament sur 13 est aujourd'hui un succès.

Quelle que soit la classe thérapeutique du nouveau médicament, l'ensemble du développement pharmaceutique se déroule dans un souci de qualité, d'efficacité thérapeutique et de sécurité. Le schéma qui suit reprend les étapes clés de la genèse d'un médicament.

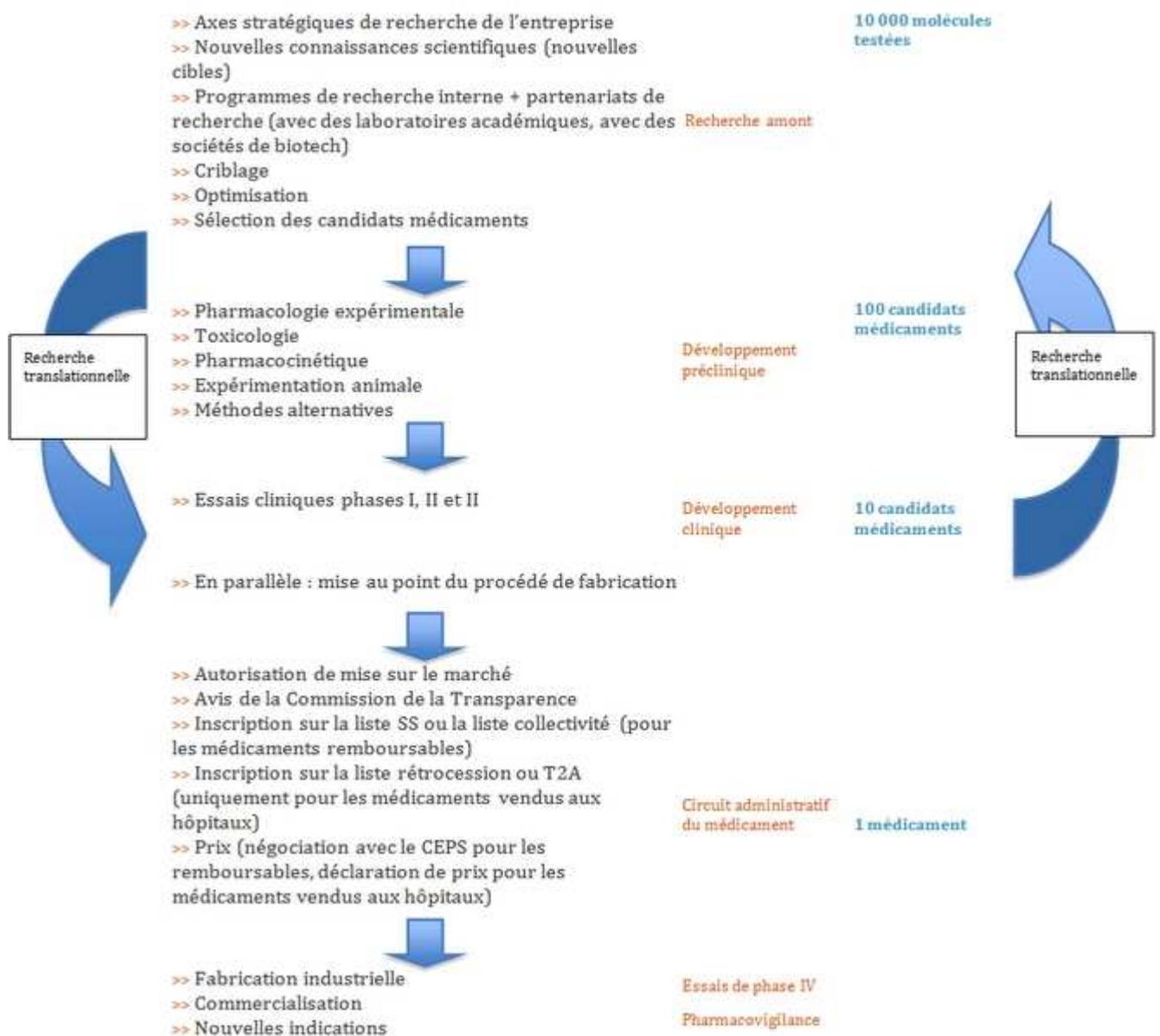


Figure 01 : Les grandes étapes de la vie d'un médicament ^[29]

2.1. LA RECHERCHE FONDAMENTALE

La recherche fondamentale dure de 2 à 4 ans. Elle vise à obtenir de nouvelles molécules, pouvant être d'origines diverses :

- extraction à partir de matières premières d'origine animale ou végétale,
- synthèse chimique,
- création et production de substances biologiques par biotechnologies,
- modélisation de molécules thérapeutiquement actives.

Le but est d'identifier des molécules innovantes, originales, efficaces et sûres pour une orientation thérapeutique donnée.

Les molécules sont ensuite passées au crible sur une batterie de tests pharmacologiques afin de détecter une éventuelle activité biologique : c'est ce que l'on appelle le « screening ». La recherche pharmacologique détermine les effets bénéfiques et indésirables des molécules sur des modèles *in vitro* et *in vivo* afin de donner des indications sur leur application thérapeutique éventuelle. Ces travaux permettent de fournir des candidats potentiels à la création d'un médicament.

Les molécules doivent maintenant être testées *in vitro* et *in vivo* sur l'animal : on parle alors d'évaluation pré-clinique.

2.2. L'ÉVALUATION PRE-CLINIQUE

Durant cette phase, qui dure de 2 à 5 ans, différentes études sont menées simultanément.

□ Développement chimique

Il permet de répondre aux besoins en principe actif jusqu'aux phases II et III des essais cliniques.

□ Développement analytique

L'objectif est de mettre au point des techniques de dosage adaptées afin de contrôler et de valider la qualité et la stabilité du principe actif.

□ Développement galénique

A ce stade, le développement galénique va consister à faire une première formulation qui va servir à administrer la molécule au patient lors de la Phase I des études cliniques.

□ Toxicologie animale

Elle étudie l'impact nocif ou indésirable des molécules à visée thérapeutique par la réalisation d'études de toxicité aiguë, chronique et spécifiques : tératogénèse, mutagenèse et carcinogénèse.

□ Pharmacologie animale

La pharmacologie animale recouvre deux disciplines, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. La pharmacodynamie consiste à étudier les effets du médicament sur les organes de l'animal et son mécanisme d'action. Quant à la pharmacocinétique, elle permet de connaître le devenir d'une molécule chez l'animal en déterminant les données pharmacocinétiques.

Lors de l'évaluation pré-clinique, l'efficacité et la sécurité du médicament sont donc recherchées sur des modèles animaux dont l'avantage est d'avoir une bonne valeur prévisionnelle permettant l'extrapolation des résultats expérimentaux à l'homme. ^[33]

2.3. L'ÉVALUATION CLINIQUE

Le passage de l'expérimentation animale à l'expérimentation humaine est une période cruciale de la vie d'un médicament, les essais chez l'homme étant fondamentaux pour apprécier l'intérêt thérapeutique d'un médicament. L'évaluation clinique vise à évaluer scientifiquement la valeur thérapeutique d'un médicament, c'est-à-dire à vérifier l'efficacité et l'innocuité d'une molécule chez l'être humain. En d'autre terme, il s'agit de connaître précisément le rapport entre le bénéfice attendu et le risque encouru lors de l'utilisation du médicament chez le patient. L'expérimentation humaine n'intervient que lorsque les études *in vitro* et les études pré-cliniques menées chez l'animal sont jugées satisfaisantes. Elle dure de 6 à 8 ans et se décompose en 3 grandes phases.

□ Phase I

Elle est dite sans bénéfice thérapeutique car elle est réalisée chez des volontaires sains afin :

- de déterminer l'activité pharmacologique de la molécule,
- de s'intéresser à son comportement pharmacocinétique,
- de tester la tolérance du patient vis-à-vis de la molécule.

□ Phase II

Elle est effectuée sur un petit nombre de malades. Elle débute lorsque les potentialités thérapeutiques et l'innocuité du produit ont été étudiées et jugées suffisantes pour évaluer l'intérêt du médicament chez le malade. Les objectifs sont :

- de confirmer l'activité biologique de la molécule,
- de déterminer la dose optimale ainsi que le schéma posologique.

□ Phase III

Elle permet de confirmer les données de phase II sur un grand nombre de patients. Le but est donc :

- de confirmer l'effet thérapeutique de la molécule,
- d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour le malade,
- de vérifier la tolérance de la molécule par rapport à un placebo ou à un médicament référence.

Compte tenu des coûts, des délais et des problèmes logistiques liés aux essais, l'évaluation clinique est certainement l'étape la plus difficile, onéreuse et complexe du développement pharmaceutique.

En parallèle des études cliniques, les travaux des équipes galéniques et analytiques se poursuivent afin de :

- mettre au point la formule définitive du médicament,
- définir le procédé de fabrication tout en réfléchissant dès à présent à la transposition industrielle,
- mettre au point les techniques d'analyses du médicament,
- réaliser les études de stabilité.

2.4. LE CIRCUIT ADMINISTRATIF DU MEDICAMENT

Après avoir prouvé l'efficacité et l'innocuité d'une molécule, il reste encore à cette molécule un certain nombre d'étapes administratives à franchir avant d'être considérée comme un médicament et être commercialisée :

- le médicament doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché, autorisation délivrée par une autorité compétente,
- après consultation du dossier du médicament, la Commission de Transparence donne son avis à propos d'une éventuelle prise en charge du médicament par l'assurance maladie,
- l'avis de la Commission est transmis au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) qui fixe le prix des médicaments remboursés.

Ce n'est qu'une fois ces démarches administratives effectuées que le médicament peut faire son apparition sur le marché.

2.5. LA PHARMACOVIGILANCE ET LA COMMERCIALISATION

Toutes ces étapes franchies, la production industrielle du médicament peut débuter afin que le médicament soit commercialisé et mis à la disposition du corps médical et des patients. Cependant tout au long de la vie du médicament, une évaluation permanente de la tolérance et de ses effets, bénéfiques ou non, se poursuit, c'est ce que l'on appelle la pharmacovigilance. Elle permet, entre autre, d'améliorer la présentation du produit ou encore de lui attribuer de nouvelles indications. A contrario, la survenue de problèmes de tolérance ou de toxicité, non détectés et non détectables lors des études cliniques, peut donner lieu à des précautions ou à des limites d'emploi, voire à un retrait du marché quelques mois ou des années après la commercialisation du médicament.

Depuis la première administration à l'homme jusqu'à la fin de sa vie, le médicament est ainsi soumis à une surveillance sans relâche.^[33]

Nous venons de voir succinctement les grandes étapes de la vie d'un médicament, de la découverte d'une molécule à sa commercialisation et il en ressort qu'un tel projet fait appel à

un nombre considérable de disciplines. Nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement à l'une de ces disciplines : la galénique, encore nommée développement ou conception galénique.

II. ARTICULATION DU DEVELOPPEMENT GALENIQUE DANS LA GENESE DU MEDICAMENT

La galénique est une discipline peu connue voire insoupçonnée des patients. Pourtant, son rôle est primordial dans le développement d'un nouveau médicament car la galénique occupe une place clé, au carrefour de plusieurs disciplines. Cela se traduit tout au long du développement pendant lequel le galéniste :

- reçoit le principe actif des chimistes, intervenant parfois au moment des sélections et des choix de la forme du principe actif la plus appropriée,
- travaille en relation avec les analystes afin de parfaire la qualité, la stabilité et les propriétés biopharmaceutiques du principe actif,
- fournit le principe actif mis en forme aux cliniciens ainsi qu'aux toxicologues,
- est à l'écoute du marketing,
- doit garder à l'esprit la finalité du projet : la production à grande échelle, lors de la mise au point de la formule et du procédé de fabrication,
- transmet les données techniques de fabrication nécessaires à la production. ^{[3] [13]}

Le schéma qui suit illustre ce rôle charnière entre la recherche, l'exploitation et la clinique.

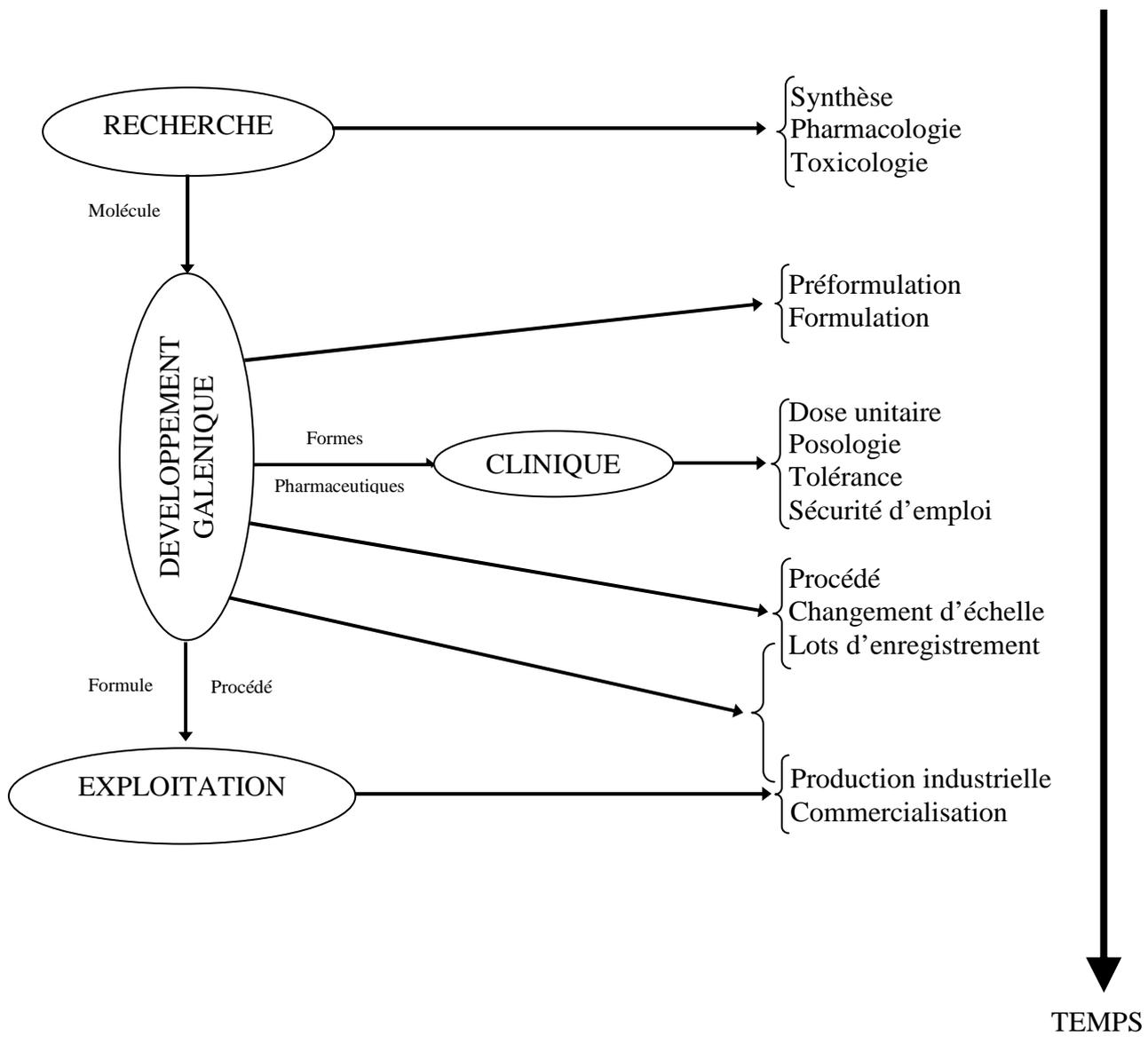


Figure 02 : Rôle charnière entre la recherche et l'exploitation ^[33]

1. ORIGINE ET EVOLUTION DU MOT

Le qualificatif de « galénique » a, semble t'il, été utilisé pour la première fois en 1581 par Nicolas de Nancel. Ce terme vient du nom de Galien -*Claudius Galenus*- qui vécut au deuxième siècle de notre ère. Médecin d'origine grecque, Galien est né en 131 à Pergame (en Asie Mineure) et est mort à Rome en 201. Il a notamment été le médecin de l'empereur Marc-Aurèle et de ses successeurs. Esprit encyclopédique, il aurait composé 125 ouvrages sur toutes sortes de sujets dont une partie seulement est parvenue jusqu'à nous. Un bon nombre de ses oeuvres concernent la formulation des médicaments et la façon de les préparer, ce qui explique l'attachement particulier de la pharmacie pour Galien. Ses travaux lui valent, encore aujourd'hui, d'être reconnu comme « le père de la pharmacie ». ^[31] ^[37]

Même si le terme de galénique est apparu tardivement, l'art de préparer des médicaments n'a jamais cessé d'être une préoccupation majeure des praticiens de santé au cours des âges. Ce souci se retrouve déjà dans les civilisations très anciennes de la Chine et de l'Égypte. Au II^{ème} siècle, comme nous venons de le voir, Galien a participé à la connaissance des médicaments. De la médecine monastique à celles des Universités, le Moyen-âge a connu des avancées en matière de préparation des médicaments grâce à l'apport des Arabes. Les médecins de la Renaissance puis les chimistes des Lumières y ont également contribué de façon substantielle. Au cours de ces siècles, la définition de la pharmacie galénique, les théories sur lesquelles elle repose ainsi que le contenu de la discipline n'ont cessé d'évoluer. ^[39]

Durant les dernières décennies, la Pharmacie galénique a considérablement évolué depuis le cadre artisanal de l'officine vers celui, parfois très élaboré, de l'industrie. Sa définition s'est de fait sensiblement élargie, prenant en compte des concepts nouveaux tels que les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), la pharmacotechnie, la biopharmacie ou encore le génie pharmaceutique. Aujourd'hui encore, l'évolution du mot se poursuit puisque le terme de galénique échappe au contexte traditionnel de la pharmacie pour être utilisé dans le domaine de la formulation des cosmétiques ou des nutraceutiques par exemple. ^[39] ^[37]

2. INTRODUCTION A LA GALENIQUE : DEFINITION ET OBJECTIFS DE LA DISCIPLINE

Selon le Professeur M. Janot, la Pharmacie galénique est « la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». Tout principe actif nécessite pour son administration une mise en forme galénique, on peut donc également définir la pharmacie galénique par l'énoncé de son objectif : « trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée ». La présentation médicamenteuse se réfère au produit tel qu'il est délivré, c'est-à-dire la forme galénique ainsi que tous les composants qui la constituent : principe actif, excipients, article de conditionnement, étiquetage, notice. ^[31]

Le développement galénique consiste donc à choisir la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, le procédé de fabrication, les articles de conditionnement et les conditions de conservation d'un médicament permettant de répondre aux besoins thérapeutiques en terme de site et de durée d'action, de tolérance mais aussi d'observance.

Le développement galénique se déroule en interaction permanente avec les développements clinique et analytique puisque la formulation galénique est adaptée aux résultats cliniques et analytiques obtenus sur la formulation précédente afin de faire évoluer le médicament vers les caractéristiques finales souhaitées.

Malgré les évolutions du terme de galénique et des technologies au fil du temps, les objectifs de la discipline restent inchangés. En effet, une bonne méthodologie de formulation doit permettre d'obtenir une formule possédant les qualités suivantes : ^{[22] [47]}

□ Simplicité

Une formule simple présente un intérêt sur les plans analytique, biopharmaceutique, et économique.

□ Souplesse

Une bonne formule ne doit pas, dans une certaine limite, poser de problèmes de transposition industrielle. Pour cela le mieux est de mettre au point une formule et un procédé de fabrication les plus simples possibles (lorsque cela est réalisable).

□ Reproductibilité

Une mise au point correctement menée doit aboutir à une formule et à un mode opératoire garantissant la reproductibilité des lots d'un point de vue technologique, analytique et biopharmaceutique.

□ Stabilité

La formule doit être stable dans le temps. Pour cela, des études de stabilité doivent être faites afin de déterminer les conditions optimales de conservation des médicaments (choix des articles de conditionnement et des conditions de conservation adaptés au médicament).

C'est vers ces objectifs que doit tendre le galéniste lorsqu'il met au point une formule.

III. DEMARCHE D'UN DEVELOPPEMENT GALENIQUE

Le développement galénique, qu'il s'agisse de la mise au point d'un nouveau médicament ou d'un générique est un processus qui nécessite de suivre une démarche ordonnée et logique. La finalité du développement est de pouvoir passer sans trop de difficulté de lots d'essais, réalisés à l'échelle du laboratoire, à des lots industriels, afin de produire industriellement et en routine le médicament en vue de sa commercialisation. Cela passe, bien évidemment par la réalisation d'étapes intermédiaires.

Nous allons dans cet exposé présenter les étapes théoriques du développement galénique d'une forme orale solide : le comprimé. Cependant, il est important de préciser que la démarche présentée n'est qu'un exemple et peut donc varier selon les laboratoires mais aussi selon la forme galénique à développer. Néanmoins, quelle que soit la démarche retenue, les points suivants restent vrais :

- le développement galénique consiste à transformer un principe actif en médicament,
- le développement galénique commence par l'expression des besoins (besoins venant du marketing, d'un client...),
- le galéniste débute son travail en s'appuyant sur les connaissances disponibles (bibliographie, excipients, technologies) mais également sur son vécu,
- le développement galénique va de la préformulation à la transposition d'échelle,

- la conception galénique n'est régie ni par les BPF, ni par les BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoires).^[4]

1. GRANDS TYPES DE DEVELOPPEMENT GALENIQUE

Il existe différents types de développement galénique. En fonction du type de développement, la démarche ainsi que le temps nécessaire peuvent varier :

- la formulation d'une NEC (Nouvelle Entité Chimique) ou d'une NEB (Nouvelle Entité Biologique). Il s'agit d'une molécule nouvelle qui vient d'être découverte et pour laquelle on n'a pas ou peu de recul,
- la formulation d'une forme à libération modifiée d'une molécule déjà connue,
- la formulation d'une nouvelle forme galénique d'une molécule déjà connue afin de compléter une gamme,
- le développement d'un médicament OTC,
- le développement d'un générique, dans ce cas, la molécule est connue et tombée dans le domaine public, le temps de développement sera donc plus court que celui d'une NEC,
- le développement inhérent à un transfert de site de production. Même si, dans ce cas de figure, on peut disposer de données sur le procédé de fabrication, il doit être adapté aux équipements et à la capacité de production du site receveur, c'est pourquoi le plus souvent, des essais à l'échelle pilote sont nécessaires.

Avant même de débiter le développement proprement dit, l'équipe galénique sait qu'un certain nombre de contraintes et d'impératifs sont à respecter pour mener à bien le projet.

2. CONTRAINTES D'UN DEVELOPPEMENT GALENIQUE^{[13][22]}

□ Contrainte médicale

Le médicament doit être efficace et répondre aux objectifs thérapeutiques pour lesquels il est développé.

□ Contrainte marketing

Le médicament doit correspondre à une attente et à un besoin, aussi bien du corps médical que des patients.

□ Contrainte de conformité

Le médicament doit être conforme au dossier pharmaceutique approuvé par les autorités et garder ses caractéristiques de qualité jusqu'à sa péremption.

□ Contrainte inhérente au principe actif

La dose de principe actif à utiliser peut s'avérer difficile à concilier avec certaines formes pharmaceutiques (exemple des comprimés dans lesquels il faut incorporer une quantité importante de principe actif). Le galéniste doit faire en sorte de trouver une alternative répondant aux attentes du donneur d'ordre et des patients.

□ Contrainte économique

Le médicament doit être produit à un coût qui ne soit pas prohibitif car il est voué à être commercialisé sur un marché concurrentiel. Le choix des excipients et des techniques de production doit donc être fait en considérant le coût des matières premières ainsi que le coût de production. De même, dès le début du développement galénique, l'étape de transposition industrielle doit être prise en compte afin d'être totalement intégrée et donc dans la continuité du projet.

□ Contrainte réglementaire

Les médicaments sont aujourd'hui destinés à de nombreux marchés, ils doivent donc, se conformer aux exigences réglementaires des pays dans lesquels ils seront commercialisés.

□ Contrainte technique

L'approvisionnement en principe actif et en excipients doit être suffisant, tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Il faut donc s'assurer que le fournisseur puisse approvisionner les matières premières en quantité voulue et dans les délais impartis, pour les phases de développement mais aussi pour la production de routine. Il est également essentiel d'étudier la variabilité intra lot des caractéristiques physico chimiques des matières premières. Le choix des fournisseurs de principe actif comme des excipients est une étape cruciale pour tout projet.

□ Contrainte de temps

Les délais définis doivent être respectés, il faut pour cela gérer au mieux les imprévus et les impondérables, inévitables au cours d'un développement, pour ne pas prendre de retard ni perdre d'argent sur le projet.

3. PREFORMULATION

3.1. DEFINITION ET OBJECTIF ^[6]

L'objectif du développement pharmaceutique est la réalisation, dans les plus brefs délais, d'une forme pharmaceutique présentant les meilleures garanties possibles d'activité, de stabilité, d'acceptabilité et d'innocuité. La préformulation n'est que le premier maillon du long enchaînement d'opérations nécessaires pour atteindre ce résultat, mais il s'agit d'un maillon essentiel car c'est durant cette phase que sont déterminées les caractéristiques du principe actif susceptibles d'affecter la conception et la formulation du futur produit fini. La préformulation fait donc partie de la phase d'élaboration de la formule, elle est orientée vers l'amont, c'est-à-dire vers la caractérisation des matières premières et peut se diviser en deux séries d'études : la première porte sur le principe actif et la seconde sur le choix qualitatif des excipients.

On peut donc définir la préformulation comme « l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre ». ^[38]

L'objectif des études de préformulation est de réunir les données nécessaires à un développement rationnel de la forme pharmaceutique souhaitée. Dès lors, il paraît évident que l'étude de formulation sera d'autant plus aisée et rapide qu'elle pourra s'appuyer sur une préformulation aussi précise et complète que possible. C'est en cela que réside l'intérêt fondamental des études de préformulation.

3.2. ETUDE DES PARAMETRES DU PRINCIPE ACTIF

Le point de départ de toute formulation est le principe actif, autrement dit, une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet d'études toxicologiques, chimiques et pharmacologiques. Le galéniste doit rassembler les caractéristiques physico-chimiques du principe actif comme les données relatives à son devenir dans l'organisme afin de mener au mieux la formulation du médicament. ^[31]

3.2.1. PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES

a. Propriétés physiques ^{[6] [31] [45]}

Lors de l'étude des propriétés physiques du principe actif, on s'attache à déterminer :

□ Les caractères organoleptiques

Il s'agit de l'odeur, de la couleur et de l'aspect du principe actif (poudre, pastilles...).

Il est important de connaître les caractères organoleptiques du principe actif afin de détecter toute modification. En effet, une modification de coloration du principe actif peut, par exemple être due à une oxydation du principe actif ou encore à des conditions de conservation inadaptées. Cela peut, au final, avoir un impact sur l'activité du principe actif. Il est donc important de sensibiliser le personnel manipulant le principe actif afin qu'il signale toutes caractéristiques organoleptiques inhabituelles.

□ L'écoulement et le tassement

Le test de tassement va permettre, entre autre, de déterminer la masse volumique vrac du principe actif et ainsi d'adapter la taille de lot et le procédé de fabrication en fonction de la capacité des équipements.

□ Le point de fusion

Le point de fusion est une donnée importante à connaître car sa mesure est un indicateur de pureté du principe actif. Une différence de la valeur du point de fusion entre des lots de principe actif peut indiquer une différence de pureté chimique ou physique.

De plus, si le point de fusion d'un principe actif est bas, un risque de dégradation de la molécule lors de certaines étapes du procédé de fabrication existe (échauffement lors du séchage ou lors de l'étape de compression) et doit être pris en compte dans l'élaboration du procédé ainsi que dans le choix des équipements.

□ La stabilité et la solubilité

Connaître la stabilité du principe actif à l'état solide, dans certaines conditions de température et d'humidité permet de justifier d'un conditionnement mais permet aussi de choisir une technique de fabrication dans le cas d'une forme orale solide. On peut citer en exemple l'expérience qui consiste à mouiller le principe actif à l'eau (ou à l'éthanol) puis à sécher à 40°C. Cet essai permet de simuler une granulation humide et de voir si le procédé a une influence sur l'apparition d'impuretés ou de formes polymorphes.

De plus, connaître la stabilité du principe actif en fonction du pH permet d'anticiper le comportement du principe actif dans l'organisme et au besoin, de le protéger afin que le principe actif agisse au niveau de l'organe cible, sans être dégradé avant.

Concernant la solubilité, on s'intéresse essentiellement à la solubilité du principe actif dans l'eau, l'éthanol et le méthanol.

□ L'hygroscopicité

Certaines molécules, particulièrement hygroscopiques, nécessitent de travailler dans des locaux à très faible taux d'humidité.

□ La mouillabilité

Dans le cas de principe actif insoluble lipophile, si la poudre n'est pas mouillable, la dissolution ne se fera pas car l'eau ne pourra pas pénétrer et donc n'éclatera pas la structure de la forme galénique. Il est donc important de pouvoir anticiper ce phénomène en rendant la poudre mouillable par l'ajout dans la formule d'un tensioactif par exemple.

□ La granulométrie

La taille et la forme des particules du principe actif sont deux paramètres importants à considérer afin de choisir la granulométrie des excipients.

Pour connaître la granulométrie d'une molécule, il existe différentes méthodes :

- le tamisage, il n'a d'intérêt que pour des particules de plus de 90 microns,

- la diffraction laser, pour des particules de 0,5 à 900 microns.

Toutefois, ces deux techniques associent les particules à des billes, elles ne renseignent donc pas sur la forme des particules mais exclusivement sur la distribution des tailles des particules.

A l'inverse, d'autres techniques ne renseignent pas sur la distribution des tailles des particules mais sur leur forme :

- l'estimation de surface par la perméabilité à l'air ou l'adsorption gazeuse,
- la microscopie optique ou électronique.

□ Le polymorphisme

Le polymorphisme se définit comme la capacité des molécules d'un produit à s'agencer différemment dans un solide. L'apparition d'une forme polymorphe peut être due à des conditions de synthèse (température, pression...), à des conditions de stockage ou encore à un apport d'énergie qui va créer une forme instable (lors d'un broyage, d'une granulation ou d'un séchage par exemple).

Ce phénomène n'est pas sans conséquence puisque le polymorphisme peut modifier la biodisponibilité, et donc l'efficacité voire la toxicité d'un produit. Il peut aussi affecter la reproductibilité du procédé de fabrication.

Exemple du Ritonavir en 1998 dont le principe actif présentait un polymorphe qui est apparu lors du changement d'échelle et qui a engendré des rappels de lots suite à des profils de dissolution modifiés.

Lorsqu'on travaille sur une molécule nouvelle, il est donc primordial d'évaluer le polymorphisme. Pour cela différentes méthodes existent :

- la mesure de diffraction des rayons X,
- l'observation microscopique des cristaux,
- les mesures thermiques : par thermogravimétrie, par Differential Thermal Analysis, par Differential Scanning Calorimetry,
- la spectroscopie,
- la Résonance Magnétique Nucléaire,
- la mesure de l'hygroscopicité d'une molécule.

□ L'origine du principe actif

Les principes actifs peuvent être d'origine végétale ou essentiellement de synthèse.

Or, les principes actifs d'origine végétale, présente une grande variabilité (en fonction du lieu et de la période de récolte) qui n'est pas maîtrisable. Cette variabilité est importante à connaître et à considérer car elle n'est pas sans conséquence sur la mise au point et la reproductibilité d'un procédé de fabrication.

b. Propriétés chimiques ^{[10] [31]}

Les propriétés chimiques sont essentielles pour l'étude de la stabilité. L'action de la température, de l'humidité ou encore l'influence de l'oxygène, de l'air ou de la lumière doivent être connues afin de concevoir des formes pharmaceutiques stables.

Il est également indispensable de pouvoir identifier et quantifier les produits de dégradation du principe actif. Le procédé de fabrication, par une étape de chauffage ou d'exposition à un facteur environnant, peut dégrader le principe actif, d'où l'apparition de produits de dégradation du principe actif dans le produit fini. Si tel est le cas, il faut pouvoir mettre en évidence ces produits de dégradation et les quantifier. Cela suppose que parallèlement à l'étude de préformulation galénique, une étude analytique soit entreprise afin de mettre au point la technique de dosage du principe actif et de ses produits de dégradation.

3.2.2. DEVENIR DANS L'ORGANISME ^{[2] [31]}

a. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique se décompose en 4 étapes : absorption, distribution, métabolisme et élimination, qui décrivent le devenir du principe actif dans l'organisme après son administration.

b. Activité thérapeutique

Une fois dans l'organisme, le principe actif va agir sur un organe cible selon un mécanisme d'action propre. Ces données renseignent et orientent sur la voie d'administration la plus appropriée.

La marge thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose qui déclenche des effets indésirables, est aussi une caractéristique d'un principe actif. Plus cette marge thérapeutique est étroite, plus l'administration du médicament est délicate.

Cette série d'études permet de mieux connaître le principe actif ainsi que son comportement en fonction du milieu.

3.2.3. PARAMETRES TOXICOLOGIQUES

Pour des raisons de sécurité, il est nécessaire de disposer de données toxicologiques sur le principe actif avant de commencer à le manipuler. Des FDS (Fiches de Données de Sécurité) ou MSDS (Material Safety Data Sheet) en 16 points fournissent des informations sur les molécules et sur les dangers liés à leur manipulation. En fonction de la documentation recueillie et de la dangerosité du principe actif, des consignes particulières de manipulation sont définies (en terme d'habillement et de protections respiratoires). Les contraintes de manipulation liées à la dangerosité du principe actif sont à prendre en compte dès le début du développement pour envisager les mesures de protection, collective ou individuelle, à prendre lors de la production de routine et d'anticiper les investissements matériels qui en découlent.

3.3. CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION ET DE LA FORME GALENIQUE

Le choix de la voie d'administration tout d'abord. Il dépend :

- de la biodisponibilité du principe actif,
- de la vitesse d'action désirée,
- de la durée du traitement et de la posologie journalière,
- de la population cible.

La voie orale reste la voie d'administration la plus prisée car c'est une voie d'administration pratique et bien adaptée aux patients et à leur mode de vie.

Le choix de la forme galénique est conditionné par la voie d'administration retenue. Pour la voie orale, la forme « comprimé » est la plus utilisée car c'est une dose unitaire solide qui présente l'avantage de bien se conserver, de convenir aux traitements des pathologies ambulatoires et d'être bien acceptée par les patients.

Dans les paragraphes suivants, seules les formes sèches seront abordées, et plus particulièrement les comprimés.

3.4. LES EXCIPIENTS

Le principe actif est le point de départ de tout médicament. Cependant, un principe actif seul n'est pas suffisant pour faire un médicament. Sa formulation, est donc son association avec des excipients est indispensable. ^[13]

3.4.1. DEFINITION ET CLASSIFICATION

a. Définition

La Pharmacopée Européenne définit un excipient comme « tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil pharmacocinétique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication ». ^[15]

Les excipients sont donc des substances auxiliaires qui permettent la mise en forme du principe actif en médicament.

Les caractéristiques des excipients sont importantes car elles conditionnent le comportement des poudres (écoulement, compressibilité, aptitude au tassement) et les propriétés pharmaceutiques de la forme galénique finale (dureté des comprimés, profil de dissolution, vitesse de désagrégation). De nombreuses caractéristiques physiques et mécaniques des excipients peuvent désormais être chiffrées (fluidité, compressibilité, pouvoir glissant), d'où, une utilisation plus rationnelle de ces composés. ^{[31] [41]}

b. Classification ^{[26] [41] [42]}

Les classes d'excipients communément utilisées dans la conception des formes sèches sont les suivantes :

□ Diluants

Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir la masse de comprimé voulue. Ils se présentent le plus souvent sous forme de poudres. Ils peuvent être choisis en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, qualité mécanique.

Quelques exemples de diluants : lactoses (pour compression directe ou pour granulation), amidons (blé, riz, maïs), carbonate de calcium, mannitol, sorbitol, cellulose microcristalline.

□ Liants ou agglutinants

Leur rôle est de lier entre-elles les particules qui ne peuvent pas l'être sous la seule action de la pression. Leur utilisation permet donc de réduire la force de compression. Ils peuvent être utilisés à l'état sec ou sous forme de solutions ou de gels.

Quelques exemples de liants pour compression directe ou granulation sèche (utilisation à des taux de 5 à 20 %) : lactose atomisé, mannitol dc, sorbitol dc, cellulose microcristalline, amidon de maïs modifié.

Quelques exemples de liants pour granulation humide (utilisation à des taux de 1 à 8 %) : povidone, dérivés de cellulose, gélatine, gomme, amidons de maïs.

□ Désintégrants ou désagrégeants

Ils permettent la désagrégation de la forme galénique afin de favoriser la libération du principe actif dans l'organisme.

Quelques exemples de désintégrants (utilisation à des taux de 2 à 5 %) : amidons, carboxyméthylamidon, crospovidone, croscarmellose.

□ Régulateurs d'écoulement

Ils améliorent la fluidité des grains ou des poudres.

Quelques exemples de régulateurs d'écoulement (utilisation à des taux de 0,25 à 2 %) : gel de silice, silice colloïdale, talc.

□ Lubrifiants

Ils ont un triple rôle :

- pouvoir glissant (ou glissant) qui améliore la fluidité et donc le remplissage des matrices,

- pouvoir anti-adhérent qui diminue l'adhérence du mélange aux poinçons et à la matrice,
- pouvoir anti-friction qui réduit les frictions entre les particules et facilite l'éjection des comprimés.

Quelques exemples de lubrifiants (utilisation à des taux de 0,25 à 2 %) : talc, stéarate de magnésium, béhénate de glycérol, stéarylfumarate de sodium.

□ Colorants

Ils ont pour but d'améliorer l'aspect ou la présentation d'un médicament, d'éviter la confusion entre deux dosages d'une même spécialité ou encore de donner une couleur correspondant au goût. Ils peuvent être naturels, synthétiques ou issus de minéraux inorganiques.

Quelques exemples de colorants : dioxyde de titane, oxydes de fer, jaune orangé.

□ Arômes

Ils sont utilisés pour donner un goût agréable aux formes orales ou masquer le goût amer de certains principes actifs.

Quelques exemples d'arômes : menthe, agrumes, fruits rouges, vanille.

□ Edulcorants

Ils masquent le mauvais goût des principes actifs. Ils ont un pouvoir sucrant ou rafraîchissant. Ils sont souvent associés aux arômes.

Quelques exemples d'édulcorants : saccharose, aspartam, sorbitol, saccharinate de sodium, acésulfame de potassium.

□ Agents de pelliculage

Les agents de pelliculage peuvent avoir plusieurs rôles : protéger le principe actif de l'environnement, le protéger des poussières lors du conditionnement, masquer un mauvais goût ou encore modifier la libération d'un principe actif.

Quelques exemples d'agents filmogènes : dérivés cellulosiques, métacrylates.

□ Mouillants

Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution.

Quelques exemples d'agents mouillants : les polysorbates.

- Stabilisants

Leur rôle est d'assurer la stabilité du principe actif au cours du temps.

Quelques exemples de stabilisants : édétate disodique, acide tartrique.

- Solvants

Quelques exemples de solvants : eau purifiée, alcool isopropylique, alcool éthylique.

- Conservateurs

Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation.

Quelques exemples de conservateurs : antioxydants.

3.4.2. INERTIE ^[31] ^[51]

Lors de l'utilisation d'un excipient, ce que le galéniste recherche, c'est l'inertie et l'innocuité.

- Inertie vis-à-vis du principe actif

La présence d'un excipient dans une formule ne doit ni augmenter ni diminuer l'activité d'un principe actif.

- Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement

Les excipients présents dans une forme galénique ne doivent pas dissoudre les matériaux de conditionnement, de même que les excipients de doivent pas s'adsorber sur le conditionnement.

- Inertie vis-à-vis de l'organisme

En principe, l'excipient n'a aucune activité propre. Cela doit être vérifié par de essais d'innocuité pour les nouveaux excipients, cependant il est bien entendu que l'innocuité absolue n'existe pas (exemple des excipients à effet notoire comme le lactose).

3.4.3. CRITERES DE CHOIX DES EXCIPIENTS ^[23]

Plusieurs paramètres entrent en considération lors du choix qualitatif des excipients.

□ Voie d'administration et forme galénique

En fonction de la voie d'administration choisie, il est évident que les excipients utilisés seront différents, en terme de granulométrie mais également en terme de tolérance et de compatibilité avec l'organisme (exemple de la voie injectable).

En ce qui concerne la forme galénique, il paraît logique que les excipients varient en fonction du mode d'administration du médicament et de son lieu d'action.

□ Cinétique de libération du principe actif

Le galéniste aura recours à des excipients différents selon qu'il mette au point une forme à libération immédiate, répétée, prolongée ou différée puisque le choix de l'excipient est un facteur conditionnant la vitesse de libération du principe actif.

□ Caractéristiques du principe actif

Parmi les caractéristiques du principe actif, la granulométrie importe en premier lieu. En effet, il faut choisir des excipients dont la granulométrie est proche de celle du principe actif afin d'éviter autant que possible, tout problème de non homogénéité du mélange ou de démixtion (par ségrégation des particules par exemple).

L'aspect, la saveur et l'odeur du principe actif sont des paramètres qui conditionnent l'ajout ou non de certains excipients comme les colorants et/ou les correcteurs de goût.

□ Compatibilité principe actif/excipients

Parmi les qualités que doit posséder une forme galénique, la stabilité dans le temps est primordiale. Par stabilité, on entend non seulement la stabilité chimique du principe actif au contact des excipients mais aussi la constance des propriétés pharmaceutiques. On rencontre deux types d'incompatibilités chimiques entre principe actif et excipients :

- incompatibilités qui correspondent à des dégradations intrinsèques du principe actif, sans réaction chimique covalente directe avec les excipients, mais favorisées par les excipients (hydrolyse, réaction d'oxydation),
- incompatibilités qui correspondent à des réactions covalentes entre le principe actif et les excipients.

Des études de compatibilité binaire principe actif-excipients devraient donc être menées au démarrage de chaque développement afin de s'assurer, au plus tôt, de l'absence d'incompatibilité entre le principe actif et les excipients choisis. ^[14]

□ Procédé de fabrication

Les comprimés peuvent être obtenus par deux grandes techniques : par compression directe ou par granulation, par voie humide ou par voie sèche. En fonction de la technique envisagée, les caractéristiques des excipients utilisés seront différentes. Le choix du procédé de fabrication conditionne donc le choix des excipients, ou du moins le restreint.

□ Critère économique

Le coût de revient des excipients est également un facteur pris en compte au moment de leur choix.

Pour disposer d'un maximum de garantie et de sécurité concernant les excipients, il est préférable d'utiliser des produits de composition chimique connue, le choix s'oriente donc prioritairement vers les excipients disposant d'une monographie à la Pharmacopée.

A l'issue de cette étape de préformulation, qui peut durer de 3 mois à 1 an en fonction des difficultés rencontrées ainsi que des moyens mis en œuvre, une **formule qualitative** est proposée. Le schéma qui suit résume les points clés de la préformulation.

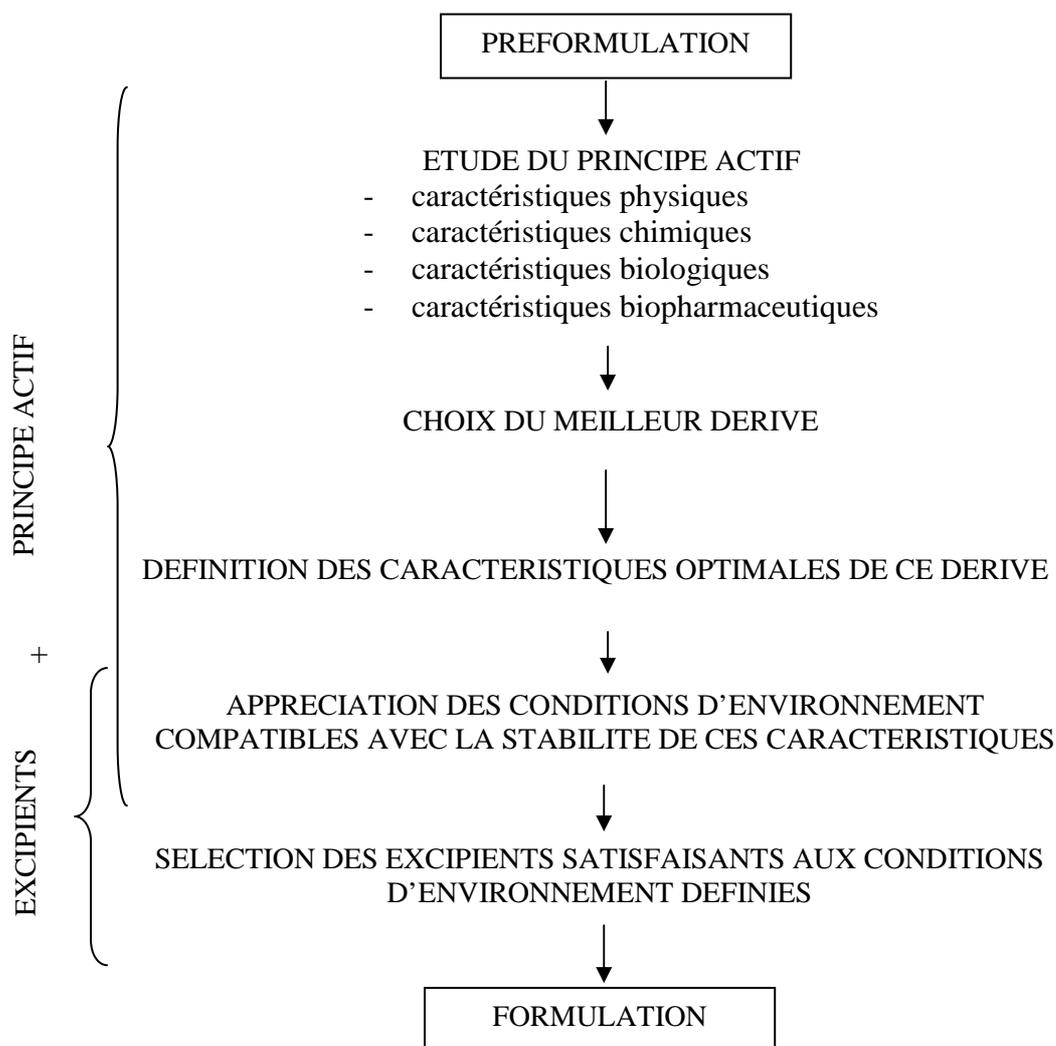


Figure 03 : Principales étapes de la préformulation ^[6]

4. FORMULATION

4.1. DEFINITION

La formulation est « l'art de sélectionner qualitativement et quantitativement les principes actifs et les excipients (nature, état physique, caractères organoleptiques, etc.) en fonction de la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant ». ^[1]

La formulation, à partir des acquis de la préformulation, va permettre de tester quantitativement la formule ainsi que le procédé de fabrication retenu. Cela demande dans un premier temps de réaliser des essais de faisabilité puis dans un deuxième temps d'optimiser un certain nombre de paramètres organoleptiques et pharmacotechniques.

Les choix effectués lors de la phase de formulation s'appuient sur des critères :

- pharmacotechniques (faisabilité technique du procédé),
- analytiques (stabilité du principe actif, teneur en principe actif, uniformité de teneur, profil de dissolution, teneur en produits de dégradation...)
- microbiologiques dans certains cas (propreté microbienne, efficacité des conservateurs...)

4.2. ESSAIS DE FAISABILITE

A la fin de la préformulation, une formule qualitative et quantitative est envisagée. Cette formule sert de base de travail et les essais de faisabilité ont pour but de la tester. Dans le cas de la mise au point d'un comprimé, on vérifiera pendant les essais de faisabilité qu'avec la formule envisagée :

- la poudre s'écoule,
- la compression est possible,
- les comprimés obtenus répondent aux critères d'acceptation (pharmacotechniques et analytiques).

Le plus souvent, des problèmes d'écoulement de la poudre ou encore de collage, clivage ou grippage sont mis en évidence lors de la compression. Durant l'étude de faisabilité, la formule va être améliorée, soit en modifiant les composants de la formule soit en modifiant les quantités incorporées, selon les cas, jusqu'à l'obtention d'une formule satisfaisante.

On peut résumer en disant que les essais de faisabilité permettent, en s'appuyant sur l'expérimentation, de trouver la formule compatible avec la forme galénique envisagée.

A la fin des essais de faisabilité, on a donc une formule en adéquation avec la technique de fabrication choisie et la forme pharmaceutique développée. Cependant, cette formule demande encore à être améliorée, en effet un certain nombre de paramètres doivent encore être optimisés lors de la phase de développement.

4.3. PHASE D'OPTIMISATION DE LA FORMULE

Certains projets requièrent d'incorporer des arômes ou des colorants dans la formule, il faut alors optimiser la quantité de ces composés afin d'obtenir des comprimés à la saveur ainsi qu'à la coloration voulues. Pour cela, on réalise plusieurs essais avec des quantités variables de ces composants afin de déterminer le pourcentage adéquat permettant de satisfaire aux attentes.

Ce travail peut également consister à faire varier les proportions de plusieurs excipients simultanément afin d'améliorer la texture ou la sensation en bouche des comprimés.

5. ETUDE ET OPTIMISATION DU PROCEDE DE FABRICATION

Les objectifs de l'étude du procédé sont :

- de rechercher les paramètres pouvant améliorer la qualité du produit fini (sans changer qualitativement ou quantitativement la formule),
- d'évaluer la robustesse de la formule et du procédé lors de variations des paramètres de fabrication,
- de définir les valeurs optimales des paramètres de fabrication.

Il faut donc déterminer les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux dont les variations sont susceptibles d'avoir une influence sur la qualité du médicament. Le but est alors de trouver les valeurs optimales de ces facteurs. Les plans d'expérience peuvent être utilisés pour obtenir un maximum d'informations en minimisant le nombre d'expériences. Une approche de

développement par la réalisation de plans d'expérience est de plus en plus demandée et plébiscitée par les agences lors du dépôt d'AMM.

Ces outils statistiques permettent, en faisant varier les paramètres identifiés comme critiques entre des valeurs hautes et basses, de définir les limites du procédé. Les plans d'expérience peuvent également être utilisés lors des phases de faisabilité et d'optimisation de la formule.

Lors de l'étude d'un procédé de granulation humide, les paramètres critiques à étudier sont par exemple :

- les paramètres de mélange (temps et vitesse),
- le taux de remplissage du granulateur,
- la buse de pulvérisation à utiliser,
- la solution de mouillage à utiliser (eau ou eau + liant)
- la quantité de liquide de mouillage à pulvériser,
- le débit de pulvérisation du liquide de mouillage,
- la puissance finale à atteindre ou le temps de densification,
- l'ouverture de maille de la grille utilisée lors du calibrage du granulé humide,
- les paramètres de séchage (débit d'air, température produit, humidité du grain).

Lors d'une compression directe, le procédé de fabrication est plus simple et comporte moins d'étapes, il faudra lors de l'étude du procédé :

- déterminer le mélangeur à utiliser,
- étudier l'ordre d'incorporation des matières premières
- définir le nombre d'étapes de mélange nécessaires,
- étudier le taux de remplissage optimum à chaque étape de mélange,
- déterminer les temps et les vitesses de mélange,
- déterminer la quantité de lubrifiant et le temps de lubrification.

Quel que soit le procédé retenu, le mélange final obtenu va être comprimé. Lors de l'étape de compression, il faut définir les paramètres de compression permettant d'obtenir des comprimés conformes aux critères d'acceptation (masse, dureté, épaisseur, friabilité). Les comprimés obtenus doivent être :

- compatibles avec le conditionnement envisagé,
- suffisamment robustes pour être conditionnés et manipulés par le patient,
- stables dans le temps sur les plans pharmacotechnique et analytique.

Lors de la compression, les paramètres pouvant être optimisés sont :

- le type de machine à comprimer et l'outillage utilisé,
- la vitesse de compression de la machine,
- la vitesse d'alimentation des matrices en poudre,
- la force de compression appliquée,
- la force de pré compression appliquée.

Différents essais peuvent donc être réalisés en modifiant les paramètres ci-dessus dans le but d'optimiser le process de fabrication et de retenir les paramètres optimum, toujours en gardant à l'esprit la finalité : la production industrielle.

6. TRANSPOSITION D'ECHELLE ^[24] ^[35] ^[40]

La transposition industrielle vérifie que la formule et le procédé de fabrication retenus permettent une production de routine fiable et reproductible.

Les objectifs de la transposition industrielle sont :

- de confirmer ou infirmer les choix faits lors des étapes de préformulation et de formulation,
- de démontrer la robustesse de la formule et du procédé en augmentant la taille de lot,
- de démontrer la faisabilité du procédé en routine, à l'échelle industrielle.

La transposition est donc une étape clé du devenir des médicaments mais elle n'en reste pas moins une étape complexe et critique car la formule est mise au point sur des petites tailles de lot et avec le matériel à disposition. Il en est de même pour le développement analytique. Des problématiques peuvent apparaître lors de la transposition, du fait de l'augmentation des tailles de lot, du changement de matériel ou de site de production.

La transposition se fait généralement en plusieurs étapes, car malgré toutes les données accumulées et tous les paramètres étudiés en amont, lors des phases de développement, passer directement d'une taille de lot d'essai à une taille de lot industrielle de routine serait un pari risqué, dangereux et coûteux.

Le schéma de transposition ci-dessous est donné à titre d'exemple. En effet, la dénomination des lots ainsi que la stratégie de transposition varient d'un laboratoire à un autre en fonction de la stratégie de transposition, de la prise de risque souhaitée ou encore de l'expérience propre à chacun.

□ Lot essai

Il s'agit des lots réalisés à l'échelle du laboratoire, lots de très petite taille, de quelques centaines à quelques milliers d'unités. Ils servent à la mise au point de la formule.

□ Lot pilote

Dans l'idéal, ces lots sont réalisés sur un équipement similaire à celui utilisé pour routine ou de taille réduite.

Le lot pilote permet d'analyser et d'adapter les paramètres mis au point lors des lots essais, c'est-à-dire :

- identifier les difficultés et les points sensibles du process,
- choisir les équipements et les techniques les plus adaptés à la production à grande échelle.

Le lot pilote permet donc de confirmer que le médicament mis au point peut être produit industriellement.

□ Lot industriel

On peut distinguer :

▶ Lot technique

Le lot technique est un lot de taille industrielle (taille de lot : minimum $1/10^{\text{ème}}$ de la taille définitive et jusqu'à la taille routine) ayant pour but de tester le procédé défini et de vérifier la conformité du produit fini aux attentes du cahier des charges (en terme d'homogénéité en principe actif, de dosage...). La fabrication de lot technique n'a rien d'obligatoire ni de systématique, sa mise en oeuvre est fonction de la stratégie de développement envisagée.

▶ Lot d'enregistrement ou lot de pré validation

Les lots d'enregistrements ont une taille minimum de $1/10^{\text{ème}}$ de la taille de lot routine et se compose d'au moins 100 000 unités. Les données relevées en cours de process ainsi que les contrôles sur le produit fini de ces lots vont servir à constituer le dossier d'AMM déposé auprès des agences compétentes pour obtenir l'accord de commercialiser le médicament.

Plus rarement, les lots d'enregistrement, de taille routine, sont susceptibles d'être commercialisés (après obtention de l'AMM auprès des autorités compétentes).

► Lot de validation

La validation du procédé est une exigence réglementaire dont le but est de s'assurer et de prouver la qualité des médicaments. La validation accompagne le cycle du médicament car elle est nécessaire lors de la mise au point d'un nouveau médicament mais également, dans certains cas, lors d'une modification de formule ou d'équipement.

La validation est un élément du système qualité qui permet de s'assurer de la reproductibilité du procédé et de la conformité du médicament aux spécifications établies. En plus de cet aspect qualité, la validation est également un outil de maîtrise des coûts pour l'industriel car elle permet de rationaliser les étapes du procédé de fabrication et les contrôles IPC, de limiter la production de lot non-conforme, les rappels de lot, les déviations par rapport au procédé de fabrication.

La validation se fait sur **3 lots consécutifs de taille routine**. Elle fait l'objet d'un protocole et d'un rapport de validation. Les lots de validations sont souvent les 3 premiers lots commercialisés.

► Lot de production de routine

La production de routine peut débuter après accord des autorités compétentes et après la réalisation des 3 lots de validation. Ces lots sont destinés à être commercialisés.

La transposition industrielle est une phase critique de la vie du médicament, elle n'en reste pas moins une démarche obligatoire et nécessaire, située entre le développement galénique et la production. C'est la suite logique du développement galénique, et en ce sens, les galénistes y jouent un rôle primordial en transmettant les informations essentielles à l'équipe de transposition industrielle. Ce rôle clé explique que dans certains laboratoires, les équipes de développement galénique sont également en charge de la validation des procédés. Une telle organisation est bénéfique car elle :

- facilite la transposition par un travail conjoint entre le personnel de production et du développement lors des lots de validation,
- permet une prise en compte, dès le début du projet, des contraintes de transposition,
- permet d'anticiper certaines déconvenues lors de l'industrialisation par la connaissance des problématiques rencontrées lors du développement.

DEUXIEME PARTIE :
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET
SOUS-TRAITANCE

La sous-traitance est une caractéristique de l'économie industrielle actuelle. Ce recours à la sous-traitance s'est développé à l'occasion des grands marchés passés par les collectivités publiques pour la construction d'importants ouvrages qui dépassaient la capacité financière ou technique d'une seule firme. L'apparition au 19^{ème} siècle de grandes firmes privées de production a ensuite étendu la sous-traitance au secteur privé. ^[19]

La sous-traitance n'est pas le propre de l'industrie pharmaceutique, on peut même dire que le secteur pharmaceutique ne s'est tourné que tardivement vers cette pratique, comparés aux secteurs de l'industrie automobile ou de l'aéronautique, plus précurseurs dans ce domaine.

I. L'UNIVERS DE LA SOUS-TRAITANCE

1. DEFINITION DE LA SOUS-TRAITANCE

Sous-traitance, externalisation, out sourcing et parfois même façonnage, les termes sont nombreux pour traduire le recours à la prestation extérieure. Dans la suite de l'exposé, tous ces termes seront considérés comme des synonymes et employés indifféremment.

La sous-traitance est définie au Journal Officiel par la loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 : « Au sens de la présente loi, la sous-traitance est l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître d'ouvrage ». ^[30]

A cette définition s'ajoute celle de la norme AFNOR NF X50-300 selon laquelle « peuvent être considérées comme activités de sous-traitance industrielle toutes opérations concourant, pour un cycle de production déterminé, à l'une ou plusieurs des opérations de conception, d'élaboration, de fabrication, de mise en œuvre ou de maintenance du produit en cause, dont une entreprise, dite donneur d'ordre, confie la réalisation à une entreprise, dite sous-traitant ou preneur d'ordre, tenue de se confirmer exactement aux directives ou spécifications techniques arrêtées en dernier ressort par le donneur d'ordre ». ^[18]

Plus simplement, on peut dire que la sous-traitance est l'opération par laquelle un entrepreneur (donneur d'ordre) recourt à un tiers (sous-traitant) pour réaliser sur ses ordres et

selon ses spécifications, tout ou partie des biens, objets ou marchandises qu'il doit fournir à ses propres clients.

Quelle que soit la définition retenue, il est incontestable que la sous-traitance est un secteur d'activité spécifique qui résulte d'un choix : celui de faire ou de faire-faire. Fondée sur une décision judicieuse, elle doit contribuer à une meilleure sélection des investissements et donc au développement économique. ^[19]

2. PLACE ET EVOLUTION DE LA SOUS-TRAITANCE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique, qui a longtemps globalisé ses activités, se doit de développer des stratégies nouvelles, afin de faire face à la concurrence, de rester compétitive, de s'adapter à la complexité croissante des techniques et aux besoins de réactivité. Le recours à des compétences extérieures est une stratégie adoptée par le monde pharmaceutique. C'est pourquoi, tout au long du processus de développement pharmaceutique, l'industriel se pose la question suivante : cette activité, ce processus doivent-ils être confiés à une expertise extérieure ou rester au sein de l'entreprise? ^[17]

A ses débuts, la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique avait un but simple : faire ce que les entreprises pharmaceutiques ne voulaient plus faire, à savoir des productions limitées, à faible contenu technologique. La tendance était alors de confier au sous-traitant la production de produits en fin de vie ou les fabrications d'appoint.

Les années 1999-2000 ont permis de modifier les relations entre les deux acteurs ainsi que les tâches confiées au sous-traitant. Deux principaux facteurs expliquent cette évolution : l'émergence des génériques ainsi que les politiques d'externalisation des grands groupes pharmaceutiques. ^[52] Le développement des médicaments génériques a considérablement augmenté les volumes concédés aux sous-traitants, qui jusqu'alors se contentaient de produire des médicaments OTC ou vieillissants ainsi que les médicaments destinés aux essais cliniques. ^[8]

L'externalisation dans l'industrie pharmaceutique n'est donc pas un effet de mode. L'industrie pharmaceutique s'est profondément modifiée au cours des dernières années, sous l'impulsion des grands groupes pharmaceutiques qui se sont recentrés sur leurs activités cibles, c'est-à-dire celles qui dégagent des profits, profits qui sont ensuite réinvestis. La recherche et la commercialisation sont perçues comme des activités cibles, contrairement aux activités de fabrication, moins stratégiques et de ce fait plus largement sous-traitées. ^[20]

Cela s'est et se traduit encore, par la cession de nombreux sites de production de grands laboratoires pharmaceutiques à des sous-traitants. Les laboratoires pharmaceutiques rationalisent ainsi leur outil de production tout en garantissant au sous-traitant repreneur un contrat de 4 à 5 ans sur les produits fabriqués sur le site lors de la cession.^[7] L'un des derniers exemples en date est la cession en 2014 par le laboratoire Pfizer au sous-traitant Fareva, du site de production d'Amboise qui était le dernier site de production Pfizer en France.^[36] Ces cessions ne sont cependant pas sans risque pour le sous-traitant car il est, dans un premier temps, totalement dépendant de cet unique client historique. Il doit donc diversifier son portefeuille produit mais également client aussi rapidement que possible pour survivre. Cette diversification passe par des transferts et des transpositions de produits ou encore, lorsque le sous-traitant possède une unité pilote, par le développement de nouveaux produits.

A ce jour, en France, les principaux acteurs de la sous-traitance en France sont Fareva, Delpharm, Famar ou Catalent qui possèdent plusieurs sites de production mais également des unités pilotes, qui leur permettent de proposer des prestations pouvant aller du développement à la production en routine d'un médicament. A côté de ces grandes structures, il existe également une multitude de petites et moyennes entreprises. ^{[20] [34]}

A ce jour, en France, la sous-traitance pharmaceutique représente un chiffre d'affaires d'environ 2 milliards d'euros. ^[44]

Le marché de la sous-traitance a donc évolué, et a permis au sous-traitant de passer du simple rang de fournisseur occasionnel à court terme à celui de partenaire stratégique à long terme, parfois même au rang international.

Face à l'évolution des attentes des donneurs d'ordre, en terme de qualité des prestations, de coûts, de performances technologiques et de délais, les sous-traitants de l'industrie pharmaceutique se doivent de réagir afin :

- d'atteindre une taille critique plus importante afin d'offrir une gamme de produits plus vaste leur permettant de s'adapter aux demandes du marché,
- de redéfinir leur secteur d'activité en adoptant une stratégie de niche si cela s'avère possible et judicieux,
- d'améliorer leur niveau de rentabilité pour financer le développement de nouvelles capacités de production et de recherche et développement afin d'optimiser leur réactivité,
- de se développer à l'international pour suivre l'évolution ainsi que les besoins des donneurs d'ordre.

Une nouvelle tendance a donc émergé, tendance dans laquelle les sous-traitants cherchent à dépasser la simple relation donneur d'ordre sous-traitant, pour s'affirmer comme de véritables partenaires de l'industrie. ^[9]

La place de la sous-traitance sur le marché de l'industrie pharmaceutique n'a cessé de croître depuis les années 2000. Cependant, malgré cette croissance, la sous-traitance pharmaceutique reste un secteur très concurrentiel, dans lequel rien n'est définitivement acquis. Chaque sous-traitant, pour rester compétitif, doit donc constamment se remettre en question mais aussi se démarquer par rapport à la concurrence. Pour conforter sa position dans le domaine du médicament, l'univers de la sous-traitance se doit donc d'être en constante évolution afin de s'adapter et de répondre au mieux aux attentes et besoins des donneurs d'ordre, fluctuants au cours des demandes de l'industrie pharmaceutique, du corps médical et du patient.

3. LES ACTIVITES SOUS-TRAITEES ET LES LIMITES A LA SOUS-TRAITANCE ^{[8] [43]}

3.1. LES ACTIVITES SOUS-TRAITEES ^[43]

Le sous-traitant peut intervenir aux différents stades de la vie d'un médicament : durant la phase de recherche et développement, de fabrication ou encore de services.

En résumé, tout, ou presque peut être sous-traité.

3.1.1. LA SOUS-TRAITANCE EN RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

a. Sous-traitance en recherche et développement pré-clinique

Les études de pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique peuvent être externalisées.

□ Pharmacologie

Certaines études sont externalisées car elles font appel à des modèles expérimentaux particuliers nécessitant pour leur conception des équipes aux compétences spécialisées et spécifiques.

□ Toxicologie

Les essais de toxicologie sont aujourd'hui parfaitement codifiés et leur qualité est garantie par l'agrément BPL. La réglementation instaurée dans ce domaine crée un climat de confiance et facilite d'autant plus le recours à la sous-traitance.

□ Pharmacocinétique

Certaines activités très particulières, utilisant des produits marqués par exemple, sont souvent sous-traitées.

Les études pharmacocinétiques *in vivo* chez l'homme sont sous-traitées car elles font appel à une démarche et à des protocoles cliniques bien spécifiques.

b. Sous-traitance en cours de recherche et développement

Différentes activités peuvent être sous-traitées.

□ Développement chimique

On peut sous traiter la globalité de la synthèse du principe actif ou bien une étape nécessitant un savoir-faire ou un équipement particulier (étape de broyage par exemple).

□ Développement galénique

Dans ce cas de figure, on distingue la mise au point des formes conventionnelles de celles qui ne le sont pas.

Pour les formes conventionnelles la sous-traitance comprend la mise au point de la formule et du procédé. Une étape de transposition sur l’outil industriel est ensuite à prévoir (sur le site où a été fait le développement ou non en fonction des cas).

Dans le cas des formes non conventionnelles, le donneur d’ordre fait appel à un sous-traitant afin de bénéficier d’une technologie spécifique qu’il ne maîtrise pas ou dont il ne dispose pas.

□ Développement analytique

Les prestations analytiques de sous-traitance comprennent principalement des études de mise au point et de validation de méthodes ainsi que des études de stabilité. Les études de dissolution *in vitro* peuvent également être externalisées car elles impliquent une charge supplémentaire de travail qui peut s’avérer fastidieuse.

Différents types de sous-traitances existent. Soit le sous-traitant fournit uniquement une prestation analytique, soit la prestation analytique est englobée dans une prestation de développement globale (développements galénique et analytique). Ce dernier système permet d’améliorer la cohérence des travaux galénique et analytique, de les coordonner et de les synergiser. ^[32]

□ Fabrication et conditionnement des unités thérapeutiques

La fabrication ainsi que le conditionnement des lots pour essais cliniques sont des activités réglementées et codifiées. Tout établissement fabriquant ou conditionnant des unités thérapeutiques a l’obligation de détenir le statut d’établissement pharmaceutique. Ces deux notions permettent de garantir la qualité des sous-traitants habilités à mener à bien ce type de prestations.

Les prestations peuvent couvrir tout ou partie du conditionnement :

- définition du conditionnement et fourniture des différents articles,
- élaboration des listes d’attribution, édition des étiquettes et des enveloppes de codage,
- opérations de conditionnement proprement dites,
- contrôle analytique avant libération,
- gestions des expéditions dans les centres d’expérimentation,
- gestion et contrôle des retours d’essais. ^[32]

3.1.2. LA SOUS-TRAITANCE DE PRODUCTION

On peut dire que la sous-traitance dans le secteur de la production est aujourd'hui entrée dans les mœurs et est totalement intégrée au fonctionnement de l'industrie pharmaceutique.

Comme précédemment, dans ce secteur, différentes activités peuvent faire appel à un sous-traitant.

□ Production : externalisation de la fabrication et du conditionnement

La sous-traitance de production est largement rencontrée car elle évite au donneur d'ordre la construction d'un atelier ou d'une usine, elle permet aux exploitants ou titulaires d'AMM ne possédant pas leur propre outil de production de commercialiser leurs médicaments. Cette sous-traitance de production peut également être envisagée lors du lancement d'un nouveau médicament, car dans ce cas, elle permet au donneur d'ordre de prendre du recul sur les volumes de produits commercialisés avant d'investir dans des capacités de production.

□ Fabrication du semi fini

□ Conditionnement du produit fini

Le conditionnement du produit fini peut également être externalisé, pour des raisons stratégiques, de sécurité ou encore de capacité.

□ Contrôle qualité

Il peut s'agir du contrôle des matières premières ou encore du contrôle des lots de stabilité.

□ Distribution pharmaceutique

3.1.3. LA SOUS-TRAITANCE DES SERVICES

Cela recouvre des activités larges, certaines ne rentrant pas à proprement parlé dans le développement pharmaceutique d'un médicament, même si elles sont indispensables à son bon déroulement et à la démarche qualité.

- Opération de qualification et de validation

Les activités de qualification de matériel, des zones à atmosphère particulière, peuvent être sous-traitées, compte tenu des connaissances techniques spécifiques requises pour de telles opérations.

- Fonction métrologie

- Publicité, marketing, distribution

Cela dépend de la politique du laboratoire et de sa taille, mais certains ne considèrent pas ces activités comme stratégiques pour l'entreprise et préfèrent les externaliser pour se recentrer sur leur activité phare.

- Audit

- Dossier d'enregistrement

Deux types de prestations existent. Pour la première prestation la rédaction de la documentation chimique, pharmaceutique et biologique est à la charge du sous-traitant ayant mené les études puisqu'il sait clairement justifier des choix et des orientations suivies lors de ces développements. Cette phase de rédaction représente l'aboutissement des travaux des développements analytique et galénique. Cette alternative allège le travail du donneur d'ordre. De plus, les éléments techniques développés ont été générés et sont donc maîtrisés par le sous-traitant, c'est donc lui qui est le plus à même de rédiger les documents.

A côté de cela, il existe des sous-traitants qui s'occupent simplement de partie rédactionnelle des dossiers. Pour mener à bien cette tâche, le sous-traitant doit avoir accès à toutes les informations et explications relatives au développement. Un véritable transfert de connaissances doit être mis en place afin que le sous-traitant visualise la logique du développement et puisse ainsi la retranscrire fidèlement. La prestation peut aller jusqu'à la soumission du dossier voire à la réponse aux questions des agences d'enregistrement.

- Echantillons pour étude de stabilité

La conservation des échantillons, selon les normes ICH, peut être externalisée tout au long de la durée de l'étude ou pour pallier à un dysfonctionnement ponctuel (panne des enceintes climatiques).

□ Archives

Des sociétés conservent des volumes importants de documents pour le compte d'entreprises. Cet archivage des dossiers peut être un choix judicieux lorsqu'on sait le volume qu'occupe un dossier d'AMM.

□ Pharmacovigilance

3.2. LES LIMITES DE LA SOUS-TRAITANCE ^[43]

Le recours à la sous-traitance a également ses limites, on peut parfois être réticent à avoir recours à un tiers, à faire intervenir une personne extérieure dans un procédé de développement. Il existe trois raisons principales qui freinent les entreprises à avoir recours à l'externalisation.

La première raison est qu'il peut être difficile, voire délicat, de sous-traiter ce qui a directement trait aux compétences du laboratoire. C'est le cas par exemple lorsque la sous-traitance touche les études ayant pour but d'explorer la molécule lors des phases de recherche ou encore lorsque la production fait appel à un savoir particulier, propre à l'entreprise. Dans de tels cas, certaines entreprises préfèrent travailler en interne, même si cela implique un surcoût.

La sous-traitance est délicate dans le sens où, pour répondre aux besoins du client, le sous-traitant a besoin d'accéder à toutes les informations et techniques dont disposent le donneur d'ordre. Or ces données, confidentielles, ne doivent pas être divulguées par la suite. Cela demande d'établir une relation de confiance mutuelle entre donneur d'ordre et sous-traitant. Pour limiter les risques de divulgation d'information, un contrat de confidentialité est signé par les deux parties.

Enfin, il faut être conscient que la responsabilité pharmaceutique ne peut pas être sous-traitée, un partage des responsabilités est généralement retenu.

4. LES RAISONS DU RECOURS A LA SOUS-TRAITANCE ^{[19] [25] [32] [49]}

4.1. LA SOUS-TRAITANCE DUE A UNE INSUFFISANCE DE CAPACITE

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique ne peut plus faire face à la demande de ses clients, deux possibilités s'offrent à lui : augmenter sa capacité de production ou sous-traiter. Augmenter la capacité de production peut être un pari risqué car si la croissance de la demande n'est que temporaire, l'entreprise court un risque, à long terme, de sous utilisation de l'investissement matériel mais également humain qu'elle a consenti. L'option la plus judicieuse paraît donc être de recourir à la sous-traitance, quitte à augmenter, dans un second temps, sa capacité de production si la croissance des demandes se poursuit.

Comme on vient de le voir, la sous-traitance de capacité peut être occasionnelle lors d'une surcharge de travail mais, elle peut également faire suite à un choix délibéré du donneur d'ordre de ne pas se lancer dans de nouveaux investissements. En effet, dans certains cas, l'augmentation des volumes de ventes entraînerait pour le donneur d'ordre l'achat de matériel rendant la production non rentable.

La sous-traitance de capacité n'est pas le propre de la production, elle se retrouve également en recherche et développement. L'augmentation de la qualité des travaux réalisés en développement conduit à accroître de façon considérable le plan de charges des équipes de recherche. Le recours à l'externalisation permet de pallier, temporairement, à la surcharge de travail du donneur d'ordre qui peut alors se concentrer sur des projets stratégiques.

4.2. LA SOUS-TRAITANCE SPECIALISEE

Ce type de sous-traitance se rencontre lorsque le donneur d'ordre ne peut pas accomplir le travail lui-même du fait de sa complexité ou de la protection d'une technique ou d'un procédé breveté par le sous-traitant.

Toutes les entreprises ne peuvent pas disposer de tous les équipements ni maîtriser toutes les techniques nécessaires à la mise au point puis à la production de l'ensemble des formes pharmaceutiques actuellement commercialisées. Les sous-traitants eux, disposent d'équipements spécialisés et ont mis au point des techniques de fabrication propres. Le

donneur d'ordre, peut donc, en faisant appel à eux, bénéficier de technologies innovantes, d'un équipement performant et adapté ainsi que d'un personnel compétent.

La spécialisation et le savoir-faire des sous-traitants leur permettent de mener à bien, dans les délais impartis, les projets confiés par le donneur d'ordre sans que ce dernier n'ait trop à investir en moyen humain ou matériel.

Un donneur d'ordre peut faire appel à un sous-traitant car il ne possède pas de structure de recherche et développement tout simplement parce qu'il privilégie ses activités de production et de commercialisation. Il peut également rechercher un savoir-faire concernant une technique d'analyse particulière, une forme galénique peu courante (patch, pâtes,...) ou encore une production particulière.

On peut conclure en disant qu'en recourant à une sous-traitance spécialisée, le donneur d'ordre recherche le savoir-faire, l'expertise et la qualité.

4.3. LA SOUS-TRAITANCE D'ECONOMIE

Pour qu'il y ait un gain de coût, il faut :

- éviter un investissement au donneur d'ordre,
- s'assurer de la performance de l'outil de production disponible chez le sous-traitant,
- faire en sorte de charger l'outil de production à l'optimum.

C'est en combinant charge optimale et outil performant que les prix sont concurrentiels.

La sous-traitance d'économie se retrouve à la fois au sein des laboratoires qui ont besoin d'un équipement supplémentaire pour répondre à une demande ainsi qu'au sein de ceux qui disposent déjà de l'équipement nécessaire mais pour qui les frais engendrés seraient prohibitifs comparés à la modicité du travail à exécuter. Dans les deux cas, la sous-traitance permet de diminuer le prix de revient du produit fini.

4.3.1. LE COÛT DU SOUS-TRAITANT NETTEMENT INFÉRIEUR

Le coût inférieur des prestations du sous-traitant, en particulier celui des petites entreprises, s'explique par :

- des frais généraux moins élevés,
- des dépenses administratives réduites au minimum,
- des équipements et des procédés de fabrication optimisés pour améliorer la productivité et la réactivité,
- le peu ou l'absence de budget consacré à la recherche fondamentale et à la commercialisation,
- des frais d'amortissement moins élevés car les ateliers sont moins complexes et disposent de moins de matériel et de machines.

En raison de frais de structures inférieurs, le coût des prestations proposé par le sous-traitant est très souvent compétitif.

4.3.2. LA SOUS-TRAITANCE MARGINALE

La sous-traitance est dite marginale lorsque le donneur d'ordre sous-traite des demandes dont l'importance ou la fréquence ne justifie pas qu'il les exécute lui-même.

En production par exemple, les gros laboratoires disposent de structures adaptées à la fabrication de lots de tailles importantes. Lorsque ces mêmes laboratoires ont besoin de produire des lots de petites tailles, ils confient cette tâche à un sous-traitant. Ainsi, le donneur d'ordre peut maintenir sa productivité en consacrant son personnel et son équipement à ce qu'il sait faire, la production du médicament en grande quantité.

4.4. LA SOUS-TRAITANCE COMME MESURE DE PREVOYANCE

4.4.1. LORS DU LANCEMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

Lorsque le devenir d'une activité n'est pas établi la sous-traitance permet d'éviter le risque financier. C'est le cas d'une activité où l'environnement concurrentiel est très changeant et présente donc un risque financier très important pour le donneur d'ordre.

Lors du lancement sur le marché d'un nouveau produit, les donneurs d'ordre hésitent à investir d'emblée dans du matériel de production. C'est pourquoi, dans un premier temps, ils

laissent au sous-traitant le soin de fabriquer le nouveau médicament. Cette politique offre des avantages au donneur d'ordre :

- un délai suffisant pour vérifier les prévisions de vente et ainsi, ne réaliser des investissements qu'avec l'assurance qu'ils seront rentabilisés,
- un temps précieux pendant lequel il peut obtenir le budget nécessaire aux investissements, commander et réceptionner le matériel, procéder à sa mise en place, à ses essais et à sa qualification tout en assurant la formation du personnel.

4.4.2. LES PRODUITS EN PHASE DE DECLIN

Les locaux et les équipements utilisés pour un médicament en phase de déclin ou en fin de vie peuvent être réalloués à un autre produit ou à une autre activité ayant un meilleur potentiel et générant de meilleur profit pour l'avenir. Dans le même temps le laboratoire ne souhaite pas pour autant voir disparaître son médicament du marché. Confier la production du médicament en déclin au sous-traitant est un moyen, pour le donneur d'ordre, de continuer à le commercialiser tout en réorganisant ses capacités de production.

4.4.3. LA SOUS-TRAITANCE COMME ALTERNATIVE

Le recours à un sous-traitant est primordial dans certaines situations de crise faisant suite à des incidents imprévisibles tels que les pannes, les incendies, les inondations. Le donneur d'ordre se doit, même dans les conditions les plus difficiles, de satisfaire et de répondre au mieux aux attentes de ses clients.

Des problèmes d'épidémies ou de grèves du personnel peuvent également amener un laboratoire à faire appel à un sous-traitant pour le seconder.

4.5. LA SOUS-TRAITANCE ET LE RISQUE INDUSTRIEL

Certaines activités à risque, surtout si elles sont amenées à être pratiquées en zone urbaine, peuvent être sous-traitées dans des installations mieux maîtrisées et dans un environnement diminuant les conséquences. Cela est préférable lorsque la fabrication ou la

mise au point d'un médicament suppose de manipuler des matières premières dangereuses ou des excipients corrosifs ou explosifs.

Certaines préparations jugées ingrates parce que trop salissantes ou dégageant une odeur nauséabonde sont également sous-traitées.

4.6. LA SOUS-TRAITANCE ET LE MANQUE DE RESSOURCES

Tout simplement, une entreprise peut être amenée à faire appel à l'externalisation pour les raisons suivantes :

- manque de personnel qualifié,
- espace insuffisant pour l'implantation de nouveaux équipements,
- conditions de fabrication incompatibles avec l'environnement : bruit excessif, vibrations,
- frais de transport ou taux de frets trop importants.

4.7. LA SOUS-TRAITANCE ET LE GAIN DE TEMPS

Le délai du projet est un élément important dans le choix d'externaliser ou non. Il faut évaluer la durée de mise en place des équipements (qualifications et validations comprises) ainsi que celle de la formation du personnel. Ce délai est réduit lorsque l'outil de production et les équipes sont déjà en place, comme cela est le cas chez le sous-traitant. Le gain de temps est donc un élément en faveur du sous-traitant. A cela s'ajoute la réactivité offerte par le sous-traitant due à la motivation de ses équipes. Les notions de réactivité et de flexibilité sont des notions bien intégrées par les sous-traitants, qui ont parfaitement conscience des conséquences et des impacts que pourraient avoir un manquement dans ces domaines pour leur réputation.

Pour illustrer l'importance du gain de temps, on peut parler du cas de la mise sur le marché d'un médicament générique : arriver en retard équivaut à perdre des parts de marché qui peuvent se révéler irrécupérables par la suite. Externaliser la production est un bon moyen d'être prêt en temps et en heure.

On insistera sur les intérêts que présente le recours à la sous-traitance :

- Personnel qualifié

Le sous-traitant est un spécialiste dans son domaine, à ce titre, il emploie du personnel qualifié, spécialisé et formé aux activités qu'ils proposent.

- Outil de production adapté et performant

Le matériel dont dispose le sous-traitant est performant et adapté à sa spécialité. Il propose également des moyens et des innovations techniques rentables et compétitifs.

- Savoir-faire

- Prix de revient plus faible

- Souplesse et délais des prestations

La souplesse d'organisation permet au sous-traitant d'effectuer dans les délais les travaux qui lui sont confiés.

Les maîtres mots du sous-traitant doivent donc être : flexibilité, polyvalence et réactivité.

[9]

II. LES RELATIONS ENTRE LE DONNEUR D'ORDRE ET LE SOUS-TRAITANT

1. SOUS-TRAITANCE ET TEXTES REGLEMENTAIRES

Le but n'est pas de citer tous les documents officiels ayant trait à la sous-traitance mais simplement de présenter les textes clés, au niveau européen et français, qui régissent l'évolution de la réglementation de la sous-traitance pharmaceutique.

1.1. APPARITION ET EVOLUTION REGLEMENTAIRE DE LA SOUS-TRAITANCE

[11] [25] [27] [49]

Le secteur pharmaceutique est très réglementé du fait de la nature des produits fabriqués et de leur finalité. Pourtant, malgré un contexte réglementaire omniprésent, il faut attendre, au niveau européen, 1965 pour que soit abordée la notion de sous-traitance dans les textes. La directive 65/65/CEE distingue le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du fabricant d'une spécialité pharmaceutique. A cela vient s'ajouter, en 1975, la directive 75/319/CEE qui précise, article 5, « Les états membres peuvent autoriser les fabricants et les importateurs de spécialités pharmaceutiques en provenance des pays non membres, dans des cas exceptionnels et justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou des contrôles prévus dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ».

En France, c'est seulement en 1978 que le concept de sous-traitance apparaît dans les BPF qui font allusion à la notion de sous-traitance de contrôle auprès de laboratoires extérieurs après justification. Il faut attendre 1985 pour qu'apparaisse un chapitre entier dédié à la sous-traitance dans les BPF, il s'agit du chapitre 7. Les notions de donneur d'ordre et de sous-traitant sont ainsi clairement définies ainsi que la nécessité d'établir un contrat et un cahier des charges précisant les relations entre les deux parties.

La directive 91/356/CEE définit, dans l'article 12 intitulé « contrat d'entreprise », les principes et les lignes directrices des BPF en abordant des notions importantes telles que l'obligation de rédiger un contrat écrit, l'importance de préciser les devoirs et obligations de chaque partie.

L'édition de 1995 des BPF, comme celle de 1998 et 2014, aborde la sous-traitance dans les domaines de l'analyse et de la fabrication dans le chapitre 7 aujourd'hui intitulé « Activités externalisées ». ^[54]

1.2. CAS PARTICULIER DU DEVELOPPEMENT GALENIQUE ^{[4] [5]}

Dans tous les textes, on constate qu'il n'est question que de sous-traitance dans les domaines de la fabrication et des contrôles, les domaines comme la galénique sont face à un vide juridique. En effet, comme on l'a vu précédemment, la conception galénique n'est régie par aucun texte.

□ Bonnes Pratiques de Fabrication

Elles s'appliquent aux médicaments fabriqués en vue d'être administrés à l'homme, dès leur première administration lors des essais cliniques ainsi qu'aux médicaments commercialisés. La galénique se situe bien en amont de ces deux étapes et elle n'est donc pas concernée par ces textes.

□ Bonnes Pratiques de Laboratoire

Elles sont obligatoires et s'adressent aux études liées à la sécurité du médicament. A ce titre, elles ne rentrent pas dans le cadre de la conception galénique.

□ Normes de conception (ISO 9001 par exemple)

Elles sont utilisées par certains laboratoires mais elles ne sont en aucun cas spécifiques du monde pharmaceutique.

En l'absence de réglementation véritablement applicable et spécifique en développement galénique, les documents contractuels conclus entre donneur d'ordre et sous-traitant, et notamment le cahier des charges, sont des pièces fondamentales de maîtrise de la qualité.

2. LES DOCUMENTS CONTRACTUELS

La sous-traitance mise en place dans l'industrie pharmaceutique est dite de droit, c'est-à-dire qu'elle repose sur des documents écrits stipulant explicitement et clairement les droits et devoirs de chaque partie. La relation entre le donneur d'ordre et le sous-traitant est de ce fait structurée par un contrat de sous-traitance et un cahier des charges, deux documents aux fonctions distinctes. Avant de s'intéresser au contenu de ces documents, nous allons aborder succinctement le commencement de toute collaboration, c'est-à-dire la prise de contact entre donneur d'ordre et sous-traitant.

2.1. ETABLISSEMENT DU LIEN DE SOUS-TRAITANCE^[19]

La première phase de la sous-traitance consiste en un rapprochement entre donneur d'ordre et sous-traitant, autrement dit, l'établissement du lien entre les deux parties. 3 cas de figures se rencontrent :

- marché par appel d'offres de la part du donneur d'ordre,
- marché par entente directe lorsque le sous-traitant est en situation de monopole ou déjà connu du donneur d'ordre,
- intermédiaires spécialisés : salons, brochures ou annuaires, organismes.

2.2. LE CONTRAT DE SOUS-TRAITANCE ^{[12][25][49][54]}

2.2.1. INTERET DU CONTRAT

Le contrat de sous-traitance est un document commercial et administratif qui s'apparente à un contrat d'entreprise. Il s'agit donc d'un document écrit et approuvé par le donneur d'ordre et le sous-traitant qui définit les conditions dans lesquelles le donneur d'ordre confie un travail au sous-traitant afin d'éviter tout litige en cours de réalisation.

En raison de la diversité des domaines pouvant être sous-traitée, du caractère partiel ou complet de la sous-traitance, on ne peut donner qu'une liste non exhaustive des clauses qui se doivent d'apparaître dans le contrat de sous-traitance afin de préserver au mieux les intérêts de chacun.

2.2.2. CLAUSES DU CONTRAT

□ Identification des cocontractants

Il doit figurer une désignation précise de l'entreprise, on doit donc indiquer, pour chaque partie, le nom, l'adresse, la raison sociale de l'entreprise.

Il faut également préciser le nom des personnes représentant ces entreprises et agissant en leur nom. Il convient notamment de faire apparaître une liste d'interlocuteurs à contacter, ce qui permet une communication plus facile et plus rapide tout au long de la durée du contrat.

□ Objet et définition du contrat

L'objet du contrat consiste à définir succinctement et clairement la tâche confiée au sous-traitant par le donneur d'ordre. C'est à ce niveau que sont précisées les conditions, obligations et procédures que chaque partie s'engage à respecter dans le cadre de cette sous-traitance.

Il convient de définir, s'il y a lieu, certains termes stipulés dans le contrat afin de prévenir tout risque de litige inhérent à une interprétation erronée.

- Durée du contrat

- Spécifications techniques et conditions générales d'exécution

Cette clause apporte une vision technique globale du projet (pour avoir une vision plus détaillée et précise du projet, les deux parties se reporteront au cahier des charges).

Il s'agit de définir clairement par exemple le responsable de l'approvisionnement des matières premières. Le principe actif peut être approvisionné par le donneur d'ordre alors que les excipients seront approvisionnés par le sous-traitant.

S'il y a lieu les exigences qualité sont précisées, ainsi que les réglementations qui s'imposent en fonction du marché visé (Europe, Etats Unis, Japon) ou en terme d'hygiène et de sécurité par exemple.

- Prix et modalités de paiement

Tout contrat de sous-traitance implique une obligation de paiement de la part du donneur d'ordre en contrepartie de l'engagement du sous-traitant à effectuer son travail. Les cocontractants doivent donc s'entendre sur le prix, mais ils doivent aussi définir les modalités de paiement. Ces modalités regroupent : le délai entre la réalisation de la prestation (ou le rendu du rapport de prestation) et le paiement, le mode de paiement, la facturation, la gestion des incidents de paiement et leurs pénalisations.

Une clause de révision du prix peut être négociée, les modalités doivent être définies d'un commun accord. Cette clause trouve toute son importance dans le domaine du développement galénique puisqu'il n'est pas rare, en cours de développement de devoir procéder à des travaux complémentaires, non prévus initialement. ^[32]

- Responsabilités - Assurances

Le contrat doit préciser les droits et devoirs imputés aux deux cocontractants à la signature du présent contrat, et donc, quelles sont leurs responsabilités respectives. Les responsabilités engagées sont d'ordre pénale, civile et disciplinaire.

L'assurance permet de pallier aux conséquences pécuniaires et civiles de tout dommage pouvant intervenir dans le bon déroulement du contrat.

□ Confidentialité - Propriété industrielle

La confidentialité est une clause cruciale du contrat qui permet l'échange d'informations entre le donneur d'ordre et le sous-traitant tout en ayant une obligation réciproque de secret. Cet accord de confidentialité se poursuit au-delà de la fin du contrat, à moins que les deux parties aient consenti mutuellement à déterminer une période d'application de cette clause.

Il est important, en fonction du type de travaux sous traités, d'aborder la notion de propriété intellectuelle et industrielle pour clarifier ce qu'il advient des découvertes éventuelles faites lors de l'exécution du contrat.

□ Notification

La notification donne la marche à suivre en cas de modifications du contrat de sous-traitance. Le plus souvent ces modifications passent par des avenants au contrat.

□ Résiliation anticipée

Cette clause traite des conditions et modalités de cessation anticipée du contrat en cas de manquements à ses obligations de l'une des parties. Il est judicieux de prévoir lors de la rédaction de cet item que la clause de confidentialité reste malgré tout valable.

□ Force majeure

La loi définit les événements constitutifs de la force majeure qui ont pour conséquence de dégager le cocontractant de ses obligations contractuelles.

□ Litige – Juridiction compétente

Certains litiges peuvent se régler par concertation entre les deux parties, c'est le règlement à l'amiable. Lorsque les deux parties ne parviennent pas à trouver un terrain d'entente, le recours aux tribunaux est possible. Pour cela, il faut définir les lois applicables ainsi que les tribunaux compétents.

□ Signature des deux cocontractants

Cette énumération permet de citer les principales clauses se devant de figurer lors de l'élaboration du contrat de sous-traitance afin que la collaboration se passe au mieux pour chacun des cocontractants. Un autre document vient compléter le contrat de sous-traitance : le cahier des charges.

2.3. LE CAHIER DES CHARGES

2.3.1. DEFINITION

Le cahier des charges est un document qui rassemble, du point de vue du donneur d'ordre, tous les éléments techniques à partir desquels le sous-traitant va pouvoir réaliser la tâche qui lui est confiée. Le cahier des charges est donc un document à visée technique qui explicite les attentes du donneur d'ordre. En cela, son contenu doit être suffisant, bien rédigé et structuré afin d'en faire un document de travail exploitable.

S'agissant d'un document de travail, le cahier des charges doit être clair et accessible à toutes les personnes impliquées dans le projet au sein de l'établissement du sous-traitant afin que chacun perçoive le projet dans sa globalité. Le cahier des charges est le document de référence.

Pour autant, ce document n'est pas figé, il se peut qu'il évolue au cours de temps, sans pour autant remettre en cause le projet dans ses grandes lignes. Cette évolution se rencontre lors de travaux de sous-traitance en développement car l'élaboration d'un cahier des charges est particulièrement difficile en raison des aléas et problématiques susceptibles de survenir lors d'un développement.

Le cahier des charges est rédigé en vue d'établir le champ d'action du sous-traitant, c'est-à-dire définir les activités qui lui sont confiées. A la différence du contrat de sous-traitance, dont le contenu reste inchangé quelle que soit l'étape du processus sous-traitée, le contenu du cahier des charges est dépendant de la discipline. On va donc succinctement s'intéresser à son contenu en fonction de l'activité considérée.

2.3.2. CONTENU DU CAHIER DES CHARGES

Tous les cahiers des charges stipulent l'objet de la sous-traitance c'est-à-dire l'activité confiée par le donneur d'ordre au sous-traitant ainsi que les conditions particulières dans lesquelles il se doit de réaliser ce travail.

□ Développement galénique

Dans le cadre d'un développement galénique, le cahier des charges peut, suivant les cas, stipuler :

- la forme galénique à mettre au point,
- la technique par laquelle cette forme galénique doit être obtenue,
- les caractéristiques pharmaceutiques relatives au produit fini,
- les paramètres à contrôler en cours et en fin de production,
- le type de conditionnement à réaliser,
- l'étendue de la sous-traitance (c'est-à-dire préciser jusqu'à quel stade le sous-traitant intervient),
- le nombre de lots et la taille des lots à réaliser,
- les documents attendus par le donneur d'ordre.

□ Développement analytique

Lors de la sous-traitance d'un développement analytique on peut retrouver dans le cahier des charges :

- la technique de dosage souhaitée,
- les différents produits à doser (principe actif et produits de dégradation),
- les tests de dissolution à mettre en œuvre,
- les autres méthodes d'analyse à mettre au point (identification, pureté...)
- les validations des méthodes analytiques à réaliser,
- les études de stabilité à réaliser (conditions de conservation et échéances).

□ Production

En production le cahier des charges précise :

- la formule qualitative et quantitative du médicament,
- le procédé de fabrication,
- le nombre d'unités par lot ainsi que volume annuel souhaité,
- les contrôles à réaliser en cours de process,
- les conditions spécifiques au process (ZAC, produit stérile, produit sensible à divers facteurs environnementaux),
- les conditions de livraison du produit fini,
- les documents attendus par le donneur d'ordre.

3. LES OBLIGATIONS DES COCONTRACTANTS ^[50]

Tout contrat donne des droits aux signataires mais impose en contrepartie certaines obligations. Ces obligations sont variables selon que l'on soit donneur d'ordre ou sous-traitant.

3.1. LES OBLIGATIONS DU DONNEUR D'ORDRE

Elles sont moindres que celles du sous-traitant mais elles n'en restent pas moins impératives.

3.1.1. OBLIGATION DE REGLEMENT

Le donneur d'ordre a une obligation de paiement. Il se doit de régler le sous-traitant pour le travail commandé selon les modalités prévues par le contrat en terme de montant et de délai de paiement. En cas de manquement à ce devoir, le sous-traitant est en droit de retenir le produit qu'il a fabriqué.

3.1.2. OBLIGATION DE CONFIDENTIALITE

Le sous-traitant peut exiger de la part du donneur d'ordre une obligation de confidentialité. En effet, lors d'une visite ou d'un audit, le donneur d'ordre peut avoir accès aux installations ou encore avoir connaissance d'un savoir-faire ou de compétences propres au sous-traitant et qu'il souhaite garder secret.

3.2. LES OBLIGATIONS DU SOUS-TRAITANT

3.2.1. OBLIGATION DE RESULTAT OU DE MOYEN

Selon la nature des travaux à réaliser, le sous-traitant a une obligation de résultat ou de moyen. L'obligation sera de résultat lorsque le sous-traitant se voit confier une tâche d'ordre matérielle. Par contre quand il s'agit d'activités purement intellectuelles (conseils, études...), dans ce cas le sous-traitant a une obligation de moyen.

3.2.2. OBLIGATION D'INFORMATION

Le sous-traitant se doit d'informer le donneur d'ordre de toutes les difficultés ou les aléas survenus lors de la réalisation de sa mission.

Il est également judicieux de stipuler lors de la négociation du contrat ce qu'il advient des éventuelles découvertes faites au cours du projet, notamment en terme de propriété industrielle pour éviter tout litige. ^[32]

3.2.3. OBLIGATION DE CONFIDENTIALITE

Encore appelée obligation de discrétion, elle permet de s'assurer que le sous-traitant ne dévoilera pas les informations indispensables fournies par le donneur d'ordre pour le bon déroulement du projet. Les documents et données fournis ne doivent pas être utilisés à des fins autres que l'exécution de la mission.

Bien sûr toutes ces obligations se doivent d'être stipulées sur le contrat d'entreprise mais on peut se demander si le respect des obligations de chacun ne passe pas, également et principalement, par l'instauration d'un climat de confiance entre donneur d'ordre et sous-traitant.

TROISIEME PARTIE

LE DEVELOPPEMENT D'UN COMPRIME

A CROQUER PAR UN SOUS-TRAITANT

I. PRESENTATION DU PROJET DE SOUS-TRAITANCE

1. LES ACTEURS DE LA SOUS-TRAITANCE

1.1. LE DONNEUR D'ORDRE

Pour des raisons de confidentialité, les données concernant le donneur d'ordre resteront très générales. On peut simplement préciser que le donneur d'ordre du projet est un laboratoire étranger.

1.2. LE SOUS-TRAITANT

Le donneur d'ordre a confié le développement de son projet à Physica Pharma, société de Drug Delivery spécialisée dans l'amélioration de la biodisponibilité des molécules. Quelques dates clés concernant l'historique de cette société.

Grâce à ses technologies, en 2001-2002, le projet Physica Pharma a été lauréat du concours national de « Création d'Entreprises Innovantes » organisé par le Ministère de la Recherche dans deux catégories. Ces prix ont permis aux trois pharmaciens fondateurs de créer la société « Physica » à Sophia Antipolis et de co-financer les premiers projets internes. Durant cette période, l'entreprise reçoit le soutien de l'Incubateur Paca Est.

En 2003, la société déménage à Bordeaux et s'installe au sein de l'IPIB : Institut de Pharmacie Industrielle de Bordeaux. Au cours de cette année, l'entreprise signe ses premiers contrats avec des laboratoires pharmaceutiques et se voit octroyer un prêt d'honneur par le Fond Aquitain Amorçage.

L'année 2004 va permettre à l'entreprise de poursuivre son développement : la société signe un accord avec des partenaires régionaux et l'intervention de l'Anvar ainsi que du Conseil Régional d'Aquitaine donne à l'entreprise les moyens d'accélérer le développement de ses projets internes. Cette même année, Physica Pharma s'installe à Pessac. En 2009, Cébiphar reprend les activités de formulation de Physica Pharma.

Le développement de projets internes tels que les technologies Biodis[®] et Orodin[®] ainsi que le développement de projets externes, pour le compte de laboratoires pharmaceutiques (essentiellement à l'international), ont permis à Physica Pharma de se faire connaître dans le

domaine de la sous-traitance de développement pharmaceutique, tant sur le plan galénique qu'analytique.

2. LES ATTENTES DU DONNEUR D'ORDRE

On parle ici des attentes techniques du donneur d'ordre qui ont fait l'objet d'un cahier des charges entre les deux cocontractants. Seuls les points principaux de ce document seront abordés. Nous n'évoquerons pas le contenu du contrat de sous-traitance qui lie les deux protagonistes du projet, les données incluses dans ce document étant d'ordre administratif et commercial, à savoir sans conséquence quant au déroulement pratique de l'étude.

2.1. LES ATTENTES GALENIQUES

Physica Pharma a pour mission de mettre au point une formule homothétique permettant de développer 2 formats de comprimés à croquer contenant respectivement 4 mg et 5 mg de principe actif. Les comprimés sont destinés à un usage pédiatrique. Pour des raisons de confidentialité, le principe actif ainsi que la classe thérapeutique du médicament ne seront pas mentionnés. Le principe actif sera appelé PHY 555 dans la suite de l'exposé.

Le projet recouvre l'ensemble du développement galénique, de la préformulation à la réalisation de lots pré pilotes.

Concernant les matières premières, il est convenu que l'approvisionnement en principe actif est à la charge du donneur d'ordre. Le donneur d'ordre achète donc le principe actif auprès de son fournisseur puis le fait parvenir à Physica Pharma.

Les comprimés mis au point doivent satisfaire aux exigences suivantes :

- les comprimés doivent être obtenus par compression directe,
- les comprimés doivent avoir des caractéristiques physiques les plus proches possibles de la spécialité de référence (goût, couleur),
- la formule doit être homothétique, c'est-à-dire que la même formule, d'un point de vue qualitatif et quantitatif, doit permettre de produire les 2 formats de comprimés,
- la sensation en bouche doit être agréable,
- la désagrégation doit être inférieure à 15 minutes,
- la friabilité doit être conforme à la Pharmacopée, c'est-à-dire inférieure à 1%,

- la dureté des comprimés doit permettre une répartition en blister Alu-Alu des comprimés.

Le donneur d'ordre impose donc la forme galénique : le comprimé à croquer, la technique de fabrication : la compression directe, ainsi que le conditionnement du produit fini : le blister Alu/Alu.

2.2. LES ATTENTES ANALYTIQUES

Parallèlement au développement galénique, Physica Pharma est chargé du développement analytique du projet. Ce travail consiste à :

- développer une méthode de dosage du principe actif, afin de connaître la teneur du mélange et des comprimés en principe actif,
- identifier et doser les produits de dégradation du principe actif,
- comparer les profils de dissolution du produit fini au princeps.

Le fait que les développements analytique et galénique soient réalisés au sein de la même structure permet un gain de temps et améliore la cohérence du projet. En effet, toute problématique de dosage en principe actif (dans le mélange final ou dans le produit fini) est immédiatement signalée à l'équipe de développement galénique qui peut rapidement mettre en œuvre les actions correctives. De plus, les interactions relativement aisées entre les deux services, permettent d'éviter l'utilisation d'excipients difficilement détectables en analytique par exemple. Le travail de chaque département s'en trouve facilité.

Bien entendu, aux attentes d'ordre technique du donneur d'ordre s'ajoutent des contraintes budgétaires, le sous-traitant doit mener l'étude à bien tout en respectant les coûts fixés, ainsi que des contraintes de temps, le sous-traitant doit respecter les délais prévus sous peine de dédommagement financier.

A partir des données relatives au produit fini, le sous-traitant va réfléchir et organiser son travail afin de répondre au mieux et dans les délais impartis aux attentes du donneur d'ordre.

Nous allons maintenant voir la démarche adoptée par le sous-traitant pour réaliser ce projet. Cet exposé précisera également les précisions ou les modifications apportées par le donneur d'ordre au cours de développement.

II. PREFORMULATION ET CHOIX DES EXCIPIENTS

1. DONNEES RELATIVES AU PRINCIPE ACTIF

La caractérisation du principe actif est une étape importante qui conditionne en partie le choix des excipients ainsi que le procédé de fabrication utilisé.

1.1. DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES

Le principe actif est connu, il s'agit d'une poudre hygroscopique, optiquement active, fluide, blanche ou blanc cassé.

Il est très soluble dans l'éthanol, le méthanol et l'eau. Il est presque insoluble dans l'acétonitrile.

En solution, le principe actif se révèle très sensible à la lumière, ce qui risque d'engendrer un certain nombre de contraintes, notamment pour la partie analytique du projet.

1.2. DONNEES PHARMACOCINETIQUES^[55]

1.2.1. ABSORPTION

Après administration orale, le principe actif est rapidement et presque totalement absorbé. La concentration maximale du comprimé à croquer 5 mg est atteinte 2 heures après l'administration du médicament chez des adultes à jeun. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 73 % lorsque le médicament est pris à jeun, dans le cas contraire, elle est de 63 %. En ce qui concerne le format 4 mg, la concentration maximale est également atteinte en 2 heures lorsque le comprimé est pris à jeun.

1.2.2. DISTRIBUTION

Le principe actif se lie aux protéines plasmatiques à plus de 99 %. Le volume de distribution du principe actif à l'état d'équilibre est de 8 à 11 litres.

1.2.3. METABOLISME

Il est largement métabolisé. Des études *in vitro* ont mis en évidence le rôle des cytochromes P450 3A4 et 2C9 dans ce métabolisme.

1.2.4. EXCRETION

La clairance hépatique est de 45 ml/min chez les adultes sains en bonne santé. L'excrétion est presque exclusivement biliaire. La demi-vie plasmatique est de 2,7 à 5,5 heures chez l'adulte sain en bonne santé.

2. DONNEES RELATIVES A LA VOIE D'ADMINISTRATION ET A LA FORME GALENIQUE

Dans le cas présent, ces deux critères ont été imposés au sous-traitant. L'objectif du sous-traitant est de développer une forme destinée à la voie orale en concevant des comprimés à croquer.

2.1. DEFINITION DU COMPRIME A CROQUER

La Pharmacopée Européenne ne donne pas de définition des comprimés à croquer, elle précise simplement qu'ils appartiennent à la catégorie des comprimés à utiliser dans la cavité buccale. ^[15]

Les comprimés à croquer peuvent se définir comme des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils sont croqués avant d'être avalés.

Cette forme est disponible sur le marché pour le traitement de pathologies diverses et variées. ^{[16] [46]}

Le tableau ci-dessous présente une liste non exhaustive de spécialités à croquer disponibles sur le marché.

Nom commercial	DCI	Pathologie traitée
Calciforte [®] D3 Calcos [®] vitamine D3 Calperos [®] D3	Vitamine D3 + Calcium	Traitement des carences Traitement d'appoint de l'ostéoporose
Bioptimum [®] junior Davitamon [®] junior Isoxan [®]	Vitamines	Complément nutritionnel
Laroscorbine [®] 500 mg	Vitamine C	Complément vitaminique
Sporténine [®]	Arnica montana Sarcocollum acidum Zincum oxydatum	Traitement homéopathique utilisé pour soulager les crampes, les courbatures et la fatigue musculaire
Maalox [®]	Hydroxyde d'Al + Hydroxyde de Mg	Antiacide
Fosrenol [®]	Carbonate de lanthane	Traitement de l'hyperphosphatémie
Lamictal [®]	Lamotrigine	Antiépileptique
Videx [®]	Didanosine	Antirétroviral utilisé dans le traitement du VIH

Tableau 01 : Exemples de spécialités à croquer disponibles sur le marché français

2.2. AVANTAGES DU COMPRIME A CROQUER ^[21]

Le comprimé à croquer est une forme avantageuse pour le patient. En effet, cette forme pharmaceutique :

- est adaptée à une large population,
- permet d'améliorer l'observance des patients à leur traitement,
- est adaptée à des pathologies diverses.

2.2.1. UNE FORME ADAPTEE A UNE LARGE POPULATION

La prise de formes orales conventionnelles (comprimés à avaler) est souvent problématique pour les patients pédiatriques et gériatriques. Les enfants, du fait de l'immaturation de leurs systèmes nerveux et musculaires, peuvent souffrir de problèmes de déglutition. Les personnes âgées quant à elles, présentent souvent des tremblements et des dysphagies qui rendent délicate la prise de médicaments à avaler. Certains adultes appréhendent également la prise de comprimés à avaler et les problèmes de fausse route que ces comprimés peuvent engendrer. Pour tous ces patients, les comprimés à croquer, dont l'administration est aisée, sont donc une excellente alternative. A la facilité d'utilisation s'ajoute un goût et une sensation en bouche travaillés et adaptés à la population visée. A titre d'exemple, le goût menthe sera le plus souvent utilisé pour les médicaments destinés aux

adultes alors qu'on choisira des arômes agrumes ou des goûts fruités pour les spécialités pédiatriques.

2.2.2. UNE FORME QUI AMELIORE L'OBSERVANCE

L'amélioration de l'observance est l'un des intérêts majeurs des comprimés à croquer. L'observance est améliorée car ces comprimés ne nécessitent pas d'eau lors de leur prise, le patient peut donc suivre son traitement où qu'il soit et quelle que soit son activité. La prise de son traitement s'en trouve plus aisée et plus discrète qu'avec un comprimé à avaler. L'adhésion du patient à son traitement dépend toutefois du goût et de la sensation en bouche laissés par le comprimé à croquer, ce qui demande en amont, lors du développement de ces formes pharmaceutiques, un important travail d'aromatisation et de masquage de goût. Un goût et une sensation en bouche appréciés du patient l'inciteront à suivre correctement son traitement, d'où le travail des laboratoires pharmaceutiques sur ce point.

2.2.3. UNE FORME ADAPTEE A DES PATHOLOGIES DIVERSES

Les spécialités présentées dans le Tableau 01 montrent que le comprimé à croquer est adapté à des pathologies diverses et variées. Il peut se concevoir, aussi bien pour le traitement de pathologies bénignes, que pour des pathologies plus graves. Le comprimé à croquer est une forme judicieuse pour le traitement de certains maux, tels que les crampes ou les douleurs musculaires. Le sportif peut ainsi être soulagé rapidement et sur place même s'il pratique son activité en plein air, loin de tout point d'eau. Les patients atteints du VIH doivent prendre leur traitement scrupuleusement, pendant des années, plusieurs fois par jour, le comprimé à croquer est alors une bonne alternative pour faire adhérer le patient à son traitement.

On peut réaliser des comprimés à croquer plus ou moins dosés en principe actif et par conséquent de masse plus ou moins importante. La taille du comprimé n'est plus un souci puisque le patient n'a pas à avaler le comprimé tel quel, il est donc possible de travailler sur des formats de poinçons importants et des formes variées, ce qui n'est pas le cas pour les formes conventionnelles à avaler.

2.3. INCONVENIENTS DU COMPRIME A CROQUER

Un comprimé à croquer étant destiné à être placé dans la cavité buccale, son goût doit être agréable. Or, le goût du comprimé est dépendant des propriétés intrinsèques du principe actif, dont certaines sont désagréables, telles que l'amertume ou l'astringence et nécessiteront donc d'être masquées ou du moins atténuées. Ce travail de masquage de goût devra être adapté à chaque principe actif, et sera plus ou moins aisée et plus ou moins rapide en fonction des molécules.

La technique envisagée pour produire ces comprimés doit permettre d'obtenir des comprimés robustes, pouvant être manipulés par le patient et dans le même temps, pouvant être croqués. La dureté des comprimés devra donc être maîtrisée pour concilier ces deux aspects.

3. CHOIX DES EXCIPIENTS

Le choix des excipients se fait en fonction :

- des caractéristiques du principe actif,
- de la compatibilité principe actif / excipient,
- de la forme galénique souhaitée (comprimé à croquer dans le cas présent),
- de la technique de fabrication (compression directe dans le cas présent).

Ce développement consistant à mettre au point des comprimés à croquer, il va falloir travailler sur le goût des comprimés et sur la sensation en bouche. La technique de fabrication, imposée par le donneur d'ordre, va orienter le choix des excipients vers ceux, spécifiquement développés pour les procédés de compression directe.

Partant de ces premières orientations, la formule de départ envisagée comprend :

- Principe actif

□ Oromix[®]

Il s'agit du composé issu de la technologie Orodix[®] mise au point par Physica Pharma. Cet excipient joue le rôle de diluant désintégrant. Son intérêt est donc double car il permet d'obtenir des comprimés de masse convenable et de favoriser leur désintégration en bouche.

□ Avicel[®] PH 200

C'est une cellulose microcristalline qui, en plus de ses propriétés diluantes et désintégrantes, joue le rôle d'agent de cohésion. Ce grade de cellulose a été choisi en première intention car sa granulométrie est proche de celle de l'Oromix[®].

□ Magnésium Stéarate et Stéarylfumarate de sodium

Ce sont deux lubrifiants. Dans la suite du document, le stéarylfumarate de sodium sera abrégé SSF et le stéarate de magnésium sera abrégé MgSt.

□ Arôme

Il a pour rôle d'améliorer le goût des comprimés. En effet, le principe actif a un goût de plastique qu'il va falloir masquer ou du moins atténuer.

□ Aspartam

Il s'agit d'un édulcorant utilisé pour son pouvoir sucrant.

Cette formule va être testée lors de l'étude de faisabilité. Avant cela, il faut définir l'outillage de compression à utiliser (forme et dimension des poinçons) ainsi que la masse finale des comprimés. Ces choix incombent au sous-traitant, le donneur d'ordre n'ayant pas spécifié de demandes particulières sur ces points.

Il a été décidé d'utiliser :

- des poinçons de 10 mm pour le comprimé dosé à 5 mg pour une masse finale du comprimé de 200 mg,
- des poinçons de 9 mm pour le comprimé dosé à 4 mg pour une masse finale du comprimé de 160 mg.

Ces choix sont faits en prenant en considération la finalité de ce médicament : un usage pédiatrique. Les comprimés doivent donc être adaptés à la population cible, les enfants, et cela, en terme de masse et de taille des comprimés.

Les excipients ainsi que l’outillage de compression déterminés, l’étude de faisabilité peut débuter. A ce stade, il convient de préciser que toute l’étude de faisabilité est menée sur l’un des deux formats de comprimés uniquement : le 5 mg.

III. ETUDE DE FAISABILITE

La formule de départ est testée, sans principe actif dans un premier temps, jusqu'au stade comprimés.

Constituants	Rôle	Etape de mélange	Durée de mélange
Oromix [®]	Diluant-Désintégrant	Etape 1	5 minutes
Avicel [®] PH 200	Diluant - Liant		
Aspartam	Pouvoir sucrant		
Arôme	Arôme		
MgSt	Lubrifiant	Etape 2	3 minutes
SSF	Lubrifiant	Etape 3	7 minutes

Tableau 02 : Essai de la formule de départ

Le mélange se fait à l’aide d’un mélangeur Turbula en 3 étapes :

□ Etape 1 : Prémélange 1

Durant cette première étape, l’Oromix[®], l’Avicel[®], l’aspartam et l’arôme sont mélangés pendant 5 minutes.

□ Etape 2 : Prémélange 2

Le MgSt est ajouté au prémélange 1 et mélangé pendant 3 minutes.

□ Etape 3 : Mélange final

Pour finir le SSF est ajouté au prémélange 2 et mélangé pendant 7 minutes.

Le mélange final est ensuite comprimé sur une machine à comprimer alternative de type Frogerais 1B.

Les masses et les duretés des comprimés obtenus sont régulières. Aucun problème de collage, clivage ou grippage n'a été observé lors de l'étape de compression.

Cependant, la sensation en bouche des comprimés obtenus n'est pas satisfaisante car les comprimés laissent une sensation granuleuse en bouche. Suite à ces premières constatations, la formule de base va être optimisée afin d'améliorer la sensation en bouche.

1. AMELIORATION DE LA SENSATION EN BOUCHE

3 essais distincts sont réalisés :

- 1^{er} essai : changement du grade de la cellulose microcristalline

Le remplacement de l'Avicel[®] PH 200 par de l'Avicel[®] PH 102 permet de passer d'une cellulose dont la taille moyenne des particules est de 180 µm à des particules de taille moyenne de 90 µm. Cette modification apporte une amélioration car les comprimés obtenus sont plus explosifs et moins granuleux en bouche.

- 2^{ème} essai : ajout de maltose

L'Adventose[®] 100 est un maltose dont l'ajout à la formule de base permet d'obtenir des comprimés dont la sensation granuleuse est moins perceptible. Cependant, la sensation sucrée est trop prononcée avec la quantité de maltose ajoutée lors de cet essai.

- 3^{ème} essai : ajout de xylitol

Le xylitol est un polyol dont l'ajout n'a eu aucun effet bénéfique sur la sensation en bouche.

Au terme de ces essais, il est décidé de remplacer l'Avicel[®] PH 200 par de l'Avicel[®] PH 102 et d'ajouter de l'Adventose[®] 100 à la formule.

Le stéarylfumarate de sodium est supprimé car aucun problème de collage n'a été observé au cours des essais effectués, cela permettra de voir si l'utilisation d'un seul lubrifiant est suffisante. Dans l'affirmative, une étape de mélange pourra être supprimée, et donc, permettre

un gain de temps et d'argent lors du développement et surtout, ultérieurement, lors de la production de routine.

2. AMELIORATION DU GOUT

Les essais de goût sont réalisés avec du principe actif.

Le premier essai a consisté à supprimer l'aspartam de la formule, car combiné au maltose, les comprimés obtenus étaient trop sucrés. Cette alternative n'est pas concluante car les comprimés sans aspartam manquent de goût, ni le sucre ni le goût de l'arôme ne ressortent. Par contre, la sensation en bouche est satisfaisante car elle n'est pas granuleuse.

Les essais sont donc poursuivis en faisant varier les quantités d'aspartam et d'arôme.

Formule	Aspartam (%)	Arôme (%)
1	0,50	0,50
2	0,25	0,50
3	0	0,75
4	0	1,00
5	0,25	0,75
6	0,25	1,00

Tableau 03 : Variations des quantités d'arôme et d'aspartam

La formule contenant 0,25 % d'aspartam et 1,00 % d'arôme est la plus satisfaisante en terme de goût, c'est donc ces proportions qui sont retenues pour la suite.

Un lot de taille plus importante (lot IG52212-1) est comprimé afin de confirmer que les choix faits jusqu'à présent, d'un point de vue qualitatif et quantitatif, donnent satisfaction en terme de goût. Pour la réalisation de ce lot, le colorant est incorporé à la formule afin que les comprimés soient identiques à la référence. La formule ainsi que le procédé de mélange sont décrits ci-dessous.

Constituants	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Turbula	Etape 1	5 minutes
Oromix [®]			
Avicel [®] PH 102			
Adventose [®] 100			
Aspartam			
Arôme			
Colorant		Etape 2	3 minutes
MgSt			

Tableau 04 : Formule du lot IG52212-1

Le lot obtenu grâce à cette formule est conforme, le goût et la sensation en bouche sont satisfaisants. Aucun problème de collage, clivage ou grippage n'est constaté. La masse ainsi que la dureté des comprimés sont stables. La formule est donc une base de travail satisfaisante pour poursuivre le développement.

3. DEMANDE DU DONNEUR D'ORDRE

A ce stade du projet, le donneur d'ordre est intervenu pour faire savoir qu'il souhaitait que les comprimés développés soient identiques aux comprimés de référence, tant sur le plan de la forme que de la masse. Il faut donc augmenter la masse des comprimés afin qu'elle soit de 300 mg pour les comprimés dosés à 5 mg et changer les poinçons pour utiliser des poinçons concaves de 10 mm. Concernant les comprimés dosés à 4 mg, on utilisera désormais des poinçons oblongs de 8 x 11 mm et la masse finale des comprimés sera de 240 mg.

Pour satisfaire la demande du donneur d'ordre, Physica Pharma doit faire l'acquisition du jeu de poinçons pour réaliser les comprimés dosés à 4 mg de principe actif. Cela à une répercussion sur le planning de l'étude car la conception d'un jeu de poinçons demande un délai de 1 mois, il faut donc faire en sorte, pour Physica Pharma, de satisfaire le client tout en respectant les délais de l'étude.



Photographie 01 : Poinçons et matrices utilisés

Changer les poinçons implique également de réajuster la formule, d'un point de vue quantitatif, afin que chaque comprimé contienne bien la quantité voulue de principe actif. Un mélange de poudres est préparé avec les proportions adéquates de chaque constituant (lot IG62003-1) afin de procéder à l'étude des caractéristiques de la poudre.

4. ETUDE DES CARACTERISTIQUES DE LA POUDRE

Les tests d'écoulement et de tassement sont réalisés sur 100 g de poudre. Ces tests sont des éléments clés à considérer avant d'aller plus loin dans le développement afin d'anticiper tout problème d'écoulement non satisfaisant et de remplissage incomplet ou irrégulier des matrices lors de la compression.

4.1. ÉCOULEMENT ^[15]

L'écoulement d'une poudre est un paramètre très important lors du développement d'une formule pour compression, et plus encore pour un procédé de compression directe. En effet, dans ce cas, l'écoulement du mélange final est directement lié aux caractéristiques physiques du principe actif et des excipients, le procédé de fabrication n'ayant pas d'influence sur l'écoulement. La faculté d'une poudre à s'écouler peut se définir comme la capacité d'une poudre à s'écouler de façon régulière, sous l'effet de la gravité, de haut en bas d'une trémie puis jusqu'aux chambres de compression.

Un mélange qui s'écoule présente plusieurs avantages :

- un écoulement libre, régulier, et sans à coup, conditions indispensables pour alimenter correctement une machine à comprimer industrielle,
- un remplissage homogène et régulier des matrices, ce qui permet d'obtenir des comprimés de masses régulières, et donc un coefficient de variation faible,
- une reproductibilité intra et inter lots des paramètres d'alimentation de la presse, d'où une régularité de la dureté et de la friabilité,
- pendant la compression, l'air est expulsé facilement, ce qui contribue à l'éliminer certains défauts des comprimés telles que les croûtes ou les fissures,
- la possibilité de produire à des cadences de compression élevées en routine.

Le test est décrit à la Pharmacopée, il consiste à chronométrer le temps de passage (t) de 100 g de poudre au travers d'un entonnoir normalisé. On considère, de façon consensuelle, qu'un mélange de poudres s'écoule lorsque le temps t est inférieur à 10 secondes.

4.2. TASSEMENT ^[15]

Le tassement des poudres traduit la capacité des particules à se réarranger spontanément (sous l'effet de la gravité) puis sous l'effet de sollicitations mécaniques (sous l'effet de chutes successives). Pour cela, le test décrit à la Pharmacopée Européenne consiste à étudier le comportement des poudres, placées dans une éprouvette, et soumises à des « chutes » successives et normalisées. Il permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression mais également de prévoir, au cours du temps, le comportement du mélange final stocké en container par exemple. La mesure du volume vrac (V_0) traduit la capacité des particules à s'organiser sous le seul effet de la pesanteur. Puis, la poudre soumise à des chocs répétés, se réarrange et voit donc son volume varier. Ce volume varie très peu si la poudre est déjà « organisée » alors que le volume varie fortement si la poudre continue de s'arranger (phénomène de tassement). Lors du développement d'un comprimé pour compression directe, le formulateur cherchera à obtenir un mélange final ayant une aptitude au tassement faible pour éviter d'éventuelles problématiques liées au stockage.

Le test est réalisé à l'aide d'un voluménomètre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 mL. 100 g de poudre sont versés dans l'éprouvette puis, l'éprouvette est placée sur le voluménomètre. Des « chutes » ou coups sont subis par l'ensemble. On note les volumes :

- V_0 qui correspond au volume initial occupé par l'échantillon : il permet de déterminer la densité vrac, donnée primordiale pour déterminer le taux de remplissage des équipements,
- V_{10} qui correspond au volume occupé par la poudre après 10 chutes,
- V_{500} qui correspond au volume occupé après 500 chutes : il permet de déterminer la densité tassée après 500 tassements.

La valeur de $V_{10} - V_{500}$ est une valeur empirique très souvent utilisée dans le domaine pharmaceutique pour exprimer la réduction de volume subie par le matériau et estimer la qualité de l'écoulement mais également l'aptitude au tassement de la poudre.

L'indice de Carr (I_C) est aussi calculé, plus cet indice est grand, plus l'écoulement est difficile. Carr a établi une relation entre la valeur de l'indice et la coulabilité des poudres.

$$I_C = [(Tapped\ density - Bulk\ density) / Tapped\ density] \times 100$$

Equation 01

4.3. RESULTATS DES TESTS

Les caractéristiques de la poudre sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tests sur 100 g de poudre	Résultats
Écoulement	6 sec
Tassement V_0	202 ml → Densité vrac : 0,50 g/cm ³
V_{10}	184 ml
V_{500}	152 ml → Densité tassée : 0,66 g/cm ³
$V_{10} - V_{500}$	32 ml
Indice de Carr	24 % Écoulement Passable

Tableau 05 : Caractéristiques du mélange final du lot IG62003-1

A la vue de la valeur élevée de $V_{10} - V_{500}$ ainsi que de la valeur de l'indice de Carr, le donneur d'ordre a souhaité que l'angle de repos soit calculé afin d'écartier tout problème éventuel de mauvais écoulement de la poudre lors de la transposition industrielle.

Le test de l'angle de repose consiste à faire écouler 100 g de poudre au travers de l'orifice d'un entonnoir normalisé afin de former un cône sur une surface plane et fixe. Durant le test, la distance cône de poudre-orifice de l'entonnoir doit être maintenue constante. Pour cela, la position de l'entonnoir varie au fur et à mesure que la poudre s'écoule et que le cône se forme. Lorsque la totalité de la poudre s'est écoulee, le cône de poudre formé doit être symétrique, si cette condition est remplie, l'angle de repos est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\tan(\alpha) = H / (0,5 \times b)$$

Equation 02

où α représente l'angle de repos, H la hauteur du cône et b le rayon de la base du cône.

L'angle de repos a été déterminé à deux reprises sur le lot IG62003-1 :

- | | |
|-----------------------------------|---|
| - 1 ^{ère} valeur : 30°26 | } Moyenne : 30°80
Bonne valeur (d'après USP) |
| - 2 ^{ème} valeur : 31°33 | |

Ces résultats sont en adéquation avec le comportement de la poudre lors de la compression, étape pendant laquelle aucun problème d'écoulement ou de remplissage incorrect de la chambre de compression n'ont été notés.

L'étude rhéologique de la poudre étant satisfaisante, le lot est comprimé. La formule permet d'obtenir des comprimés satisfaisants en terme de friabilité, de désagrégation, de régularité de masse et de dureté.

On peut donc passer au stade suivant de l'étude, c'est-à-dire à la phase de développement.

IV. PHASE DE DEVELOPPEMENT

Cette phase se scinde en 6 étapes successives :

- optimisation de la formule retenue,
- vérification de l'homothétie de la formule,
- optimisation du procédé de mélange,
- optimisation de la dureté,
- réalisation de lots de confirmation,
- vérification de la robustesse de la formule.

1. OPTIMISATION DE LA FORMULE RETENUE

1.1. OPTIMISATION DE LA QUANTITE DE COLORANT

La quantité de colorant doit être optimisée afin d'obtenir des comprimés de coloration identique à celles des comprimés de référence. Pour rappel, lors de l'étude de faisabilité, la quantité de colorant incorporée s'est faite arbitrairement, et même si la quantité utilisée (2,50 %) a permis d'obtenir une coloration relativement proche de celle souhaitée, elle doit être optimisée car le principe actif PHY 555 est sensible à l'oxydation. Or, le colorant utilisé contenant de l'oxyde de fer, la quantité de colorant va être optimisée pour éviter toute oxydation du principe actif tout en respectant le cahier des charges.

3 essais sont réalisés en incorporant une quantité décroissante de colorant : 2,50 %, 2,25 % et enfin 2,00 %.

L'évaluation de la coloration par rapport aux comprimés références se fait par un examen visuel comparatif. La formule contenant 2,25 % de colorant est la plus satisfaisante car la coloration obtenue est parfaitement comparable à celle de la référence.

Il est donc décidé, à ce stade du projet, d'incorporer 2,25 % de colorant dans la formule. En parallèle, des échantillons de comprimés sont envoyés au donneur d'ordre car c'est à lui que revient la décision finale concernant la coloration des comprimés.

1.2. OPTIMISATION DE LA SENSATION EN BOUCHE

L'étude de faisabilité a montré que l'emploi d'Avicel[®] PH 102 et d'Adventose[®] améliorerait la sensation en bouche, tout en atténuant l'aspect granuleux, désagréable en bouche. Il reste désormais à déterminer les quantités optimales de chaque constituant de la formule à utiliser afin d'optimiser la sensation en bouche.

Plusieurs lots sont donc réalisés en faisant varier les proportions d'Oromix[®], d'Avicel[®] PH 102 et d'Adventose[®].

Le lot VM61105-3 est le plus satisfaisant puisqu'il ne laisse pas ou peu de sensation granuleuse en bouche.

Un échantillonnage des différentes formulations est envoyé au donneur d'ordre afin qu'il choisisse la formulation qu'il juge la plus satisfaisante, le choix final lui incombant. Le client est satisfait par la formule VM61105-3, le projet peut donc se poursuivre et passer à la deuxième étape de la phase de développement.

2. VERIFICATION DE L'HOMOTHETIE DE LA FORMULE

Le donneur d'ordre souhaite que la formule soit homothétique, la formule mise au point est donc qualitativement et quantitativement la même pour les deux formats de comprimés. Développer une formule homothétique présente plusieurs avantages lors de la production à

l'échelle industrielle. Un seul et même mélange de poudre servant à produire les 2 formats de comprimés, cela permet un gain de temps considérable, facilite le procédé de fabrication, mais également, évite les erreurs ou les inversions de formule ou de procédé entre les deux dosages. En effet, si une formule différente avait été développée pour chaque format de comprimés, il y aurait eu un risque d'erreur lors de la pesée des matières premières ou encore un risque de confusion lors de l'alimentation des machines à comprimer, engendrant la production de lots de comprimés non conformes car incorrectement dosés.

Jusqu'à présent tous les essais ont été effectués sur le format de 5 mg. Le nouveau jeu de poinçons reçu, la formule peut être testée sur le format de 4 mg. Les comprimés obtenus doivent avoir une masse de 240 mg, comme les comprimés de référence. Pour ce premier essai, il est décidé de comprimer à une dureté voisine de celle de la référence qui est de 50 N. L'optimisation de ce paramètre sera réalisée ultérieurement.

L'étude rhéologique de la poudre a été faite avant de la comprimer.

Tests sur 100 g de poudre	Résultats
Ecoulement	5 sec
Tassement V_0	192 ml → Densité vrac : 0,52 g/cm ³
V_{10}	178 ml
V_{500}	152 ml → Densité tassée : 0,66 g/cm ³
$V_{10}-V_{500}$	26 ml
Indice de Carr	21,2 %

Tableau 06 : Caractéristiques du mélange final du lot VM60607-1

Aucun problème de collage, grippage ou clivage n'est observé lors de la compression. Les comprimés obtenus ont une masse et une dureté satisfaisantes et homogènes. La friabilité des comprimés est très basse : 0,037 %, ce qui explique le temps de désagrégation « long » (39 secondes). La valeur de ce paramètre sera affinée lors de la détermination de la dureté optimale.

Aucun problème n'a été rencontré lors de l'essai de la formule sur le format dosé à 4 mg de principe actif, la formule mise au point est donc homothétique et le projet peut se poursuivre.

3. OPTIMISATION DU PROCEDE DE MELANGE

Pour définir le procédé de mélange approprié, les paramètres à considérer sont :

- l'homogénéité de teneur du mélange en principe actif,
- l'homogénéité de teneur des comprimés en principe actif,
- l'absence de collage, clivage et grippage pendant la compression,
- l'homogénéité de couleur des comprimés.

Le procédé de mélange retenu devra donc permettre de satisfaire ces paramètres.

Différents essais de mélange sont réalisés. A l'issue de chacun d'eux, 7 prélèvements sont effectués au sein du lit de poudre afin de déterminer la teneur en principe actif. Les prélèvements sont réalisés en étoile, comme suit :

- 3 prélèvements sur le haut du lit de poudre,
- 1 prélèvement au milieu du lit de poudre,
- 3 prélèvements en bas du lit de poudre.

Avant de débiter les essais d'optimisation du mélange, Physica Pharma a décidé, pour des raisons économiques de remplacer l'Avicel[®] PH 102 par du Vivapur[®] 102. Comme l'Avicel[®] PH 102, le Vivapur[®] 102 est une cellulose microcristalline qui possède les mêmes caractéristiques physico-chimiques (en terme de taille moyenne des particules, de densité vrac...), seul le fournisseur change.

3 lots sont fabriqués en faisant varier les étapes ou les temps de mélange. Avant de comprimer chaque lot, des échantillons de poudre sont prélevés pour être dosés par l'analytique.

□ 1^{er} essai : lot VM61207-1

Cet essai se fait sur un lot de 400 g, mélangé à l'aide du mélangeur par retournement, le **Turbula**. Le procédé de mélange est identique à celui utilisé jusqu'à présent.

Constituants	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Turbula	Etape 1	5 minutes
Oromix [®]			
Vivapur [®] PH 102			
Adventose [®] 100			
Aspartam			
Arôme			
Colorant			
MgSt	Etape 2	3 minutes	

Tableau 07 : Procédé de mélange du lot VM61207-1

□ 2^{ème} essai : lot VM61707-1

Cet essai est effectué sur 1 kg de poudre à l'aide d'un mélangeur par retournement cylindrique, la **roue de Rhön**. Les étapes de mélange sont modifiées par rapport au premier essai.

Constituants	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Roue de Rhön	Etape 1	5 minutes
Oromix [®]		Etape 2	3 minutes
Vivapur [®] PH 102			
Adventose [®] 100			
Aspartam			
Arôme			
Colorant			
MgSt			

Tableau 08 : Procédé de mélange du lot VM61707-1

□ 3^{ème} essai : lot VM61807-1

L'essai est fait sur 1 kg de poudre à l'aide de la **roue de Rhön** en conservant les mêmes étapes de mélange par rapport à l'essai précédent mais en doublant les temps de mélange.

Constituants	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Roue de Rhön	Etape 1	10 minutes
Oromix [®]		Etape 2	6 minutes
Vivapur [®] PH 102			
Adventose [®] 100			
Aspartam			
Arôme			
Colorant			
MgSt			

Tableau 09 : Procédé de mélange du lot VM61807-1

Les 3 lots sont comprimés. Aucune problématique n'est observée pendant l'étape de compression et les comprimés obtenus ont une coloration homogène. Cependant, les résultats analytiques mettent en évidence un sous dosage des 3 lots de mélange final.

Pour qu'une poudre soit correctement dosée, la teneur moyenne en principe actif ne doit pas s'éloigner de plus ou moins 5 % de la valeur théorique (95,0 % à 105,0 % de la valeur théorique) et les valeurs individuelles ne doivent pas s'écarter de plus ou moins 5 % de la teneur moyenne retrouvée.

En plus de la teneur en principe actif, la valeur d'acceptation (VA) renseigne sur l'homogénéité du mélange final. La valeur seuil de la valeur d'acceptation est de 15. Au dessous de cette valeur le mélange est homogène et plus la valeur d'acceptation est faible, meilleure est l'homogénéité du mélange. Par contre, au-dessus de la valeur seuil de 15, le mélange n'est pas homogène.

Lot	Teneur (%)	VA
VM61207-1	93,30	12,70
VM61707-1	89,00	44,84
VM61807-1	85,20	35,04

Tableau 10 : Résultats du dosage des mélanges

Le Tableau 10 confirme que les 3 lots sont sous dosés car la teneur en principe actif de chaque lot de mélange final est en dehors des normes (95,0 à 105,0 %). De plus, les lots VM61707-1 et VM61807-1 ne sont pas homogènes car la valeur d'acceptation est très largement supérieure à 15.

A la vue de ces résultats, il est manifeste que les procédés de mélange testés ne sont pas satisfaisants.

A ce stade du projet, nous avons cherché à comprendre ce qui pouvait être à l'origine de cette problématique de sous dosage. Plusieurs hypothèses sont envisagées.

La première hypothèse envisagée est une erreur humaine lors de la pesée du principe actif qui, logiquement, se répercute sur le dosage.

Lors de la fabrication des 3 lots, des agglomérats ont été observés dans le mélange. Ces agglomérats pourraient être composés de principe actif, ce qui expliquerait le problème de sous dosage ainsi que l'hétérogénéité du mélange final. Cette deuxième hypothèse semble être la plus probable.

Enfin, il faut également garder à l'esprit que par rapport aux essais menés jusqu'à présent, une modification est intervenue sur l'un des excipients, remplacement de l'Avicel® PH 102 par du Vivapur® 102.

Ces hypothèses posées, des essais complémentaires sont entrepris afin d'identifier la cause du problème de sous dosage et d'y remédier.

□ 4^{ème} essai : lot VM62007-1

Un lot de 1 kg est fabriqué selon le procédé de mélange utilisé lors du 2^{ème} essai en utilisant le **Turbula** et non pas la roue de Rhön. Cet essai a pour objectif d'écarter l'hypothèse d'une erreur de pesée mais également de s'assurer que le sous dosage observé n'est pas lié au type de mélangeur utilisé.

Constituants	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Turbula	Etape 1	5 minutes
Oromix®			
Vivapur® PH 102		Etape 2	3 minutes
Adventose® 100			
Aspartam			
Arôme			
Colorant			
MgSt			

Tableau 11 : Procédé de mélange du lot VM62007-1

Des agglomérats sont toujours présents dans le mélange. Les résultats analytiques, comme pour les lots précédents, mettent en évidence un sous dosage de ce mélange final.

Le sous dosage du à une erreur de pesée est donc écarté, le phénomène étant observé à nouveau.

□ 5^{ème} essai : lot VM62107-1

L'hypothèse selon laquelle les agglomérats seraient constitués de principe actif est confirmée par un simple test de goût. En effet les mottes ont un goût de plastique, goût caractéristique du principe actif.

Un autre essai est donc réalisé en tamisant tous les constituants de la formule (principe actifs et excipients) avant de faire le mélange pour éliminer les éventuels agglomérats présents dans les matières premières. Le tamisage est réalisé sur un tamis manuel d'ouverture de maille de 0,5 mm, puis, le mélange est réalisé à l'aide du **Turbula**.

Constituants	Préalable	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Tamisage	Turbula	Etape 1	5 minutes
Oromix [®]				
Vivapur [®] PH 102			Etape 2	3 minutes
Adventose [®] 100				
Aspartam				
Arôme				
Colorant				
MgSt				

Tableau 12 : Procédé de mélange du lot VM62107-1

Le mélange est exempt d'agglomérat. De plus, aucun problème de collage n'est rencontré lors de l'étape de compression. La coloration des comprimés est homogène et conforme à la coloration attendue.

Les résultats analytiques montrent que la teneur de la poudre en principe actif est conforme aux spécifications car elle est de 101,70 %. De plus, le mélange est homogène car la valeur d'acceptation est de 9,70.

C'est donc le procédé de mélange du Tableau 12 qui est retenu car il permet de répondre aux spécifications définies.

4. OPTIMISATION DE LA DURETE

L'optimisation de la dureté consiste à déterminer pour chacun des 2 formats à développer, l'intervalle de dureté dans lequel la dureté est considérée comme optimale. Pour le déterminer, les paramètres pris en compte sont les suivants :

- la masse moyenne des comprimés,
- la dureté : dureté moyenne, dureté individuelle minimum et maximum,
- la friabilité,
- le temps de désagrégation.

Selon la Pharmacopée Européenne, pour une forme comprimé, la friabilité doit être inférieure à 1,0 % et le temps de désagrégation doit être inférieur à 15 minutes.

Des normes internes, définies par Physica Pharma, considèrent comme optimum un intervalle de dureté permettant d'obtenir :

- une friabilité comprise entre 0,3 % et 0,7%,
- une désagrégation inférieure à 2 minutes.

4.1. DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES DES COMPRIMES [14]

□ Masse moyenne

Elle est déterminée sur les 10 premiers comprimés produits. Chaque comprimé est pesé individuellement après avoir été dépoussiéré. La masse moyenne est alors déterminée, ainsi que le coefficient de variation C_v , dont la valeur doit être inférieure à 1 pour garantir une répartition homogène des masses.

$$C_v = [\text{écart type} / \text{moyenne}] \times 100$$

Equation 03

□ Mesure de la dureté

Elle est effectuée sur les 10 premiers comprimés produits. Au terme de l'essai, la dureté moyenne, les valeurs de dureté individuelle maximale et minimale sont déterminées.

□ Essai de désagrégation

Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, à une température donnée, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites à la Pharmacopée Européenne, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- il n'y a pas de résidu sur la grille,
- ou s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné,
- ou sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage des comprimés.

Un comprimé et un disque sont introduits dans chacun des 6 tubes de l'appareil à désagrégation. L'ensemble est placé au dessus d'un béccher contenant de l'eau chauffée à 37°C. L'appareil est mis en fonctionnement et le temps mis par chaque comprimé pour se désagréger est relevé.

Il convient de préciser que ce test n'est pas obligatoire pour les comprimés à croquer. Il est réalisé à la demande du donneur d'ordre, comme convenu dans le cahier des charges. Lors de ce développement, ce test permet de comparer les différentes formules entre elles et se s'assurer que le temps de désagrégation reste rapide.

□ Essai de friabilité

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

20 comprimés ou 6,5 g de comprimés (en fonction de la masse d'un comprimé) sont pris au hasard, dépoussiérés puis pesés. Les comprimés sont ensuite placés dans l'appareil à friabilité et subissent 100 rotations. Les comprimés sont ensuite dépoussiérés. Si aucun comprimé n'est fêlé, fissuré ou cassé, ils sont pesés. La friabilité (X) est exprimée en pourcentage de perte de masse et calculée en pourcentage de la masse initiale.

$$X = [(m - m') / m] \times 100$$

Equation 04

où m et m' représentent respectivement la masse initiale et la masse finale des comprimés.

4.2. OPTIMISATION DE LA DURETE POUR LE FORMAT DE 5 MG

Lot VM60908-1	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
Dureté moyenne (N)	14,40	14,60	16,60	19,60	23,20	26,40	27,30	28,40	29,00	32,40	41,70
Dureté maximale (N)	17	16	17	23	27	32	30	31	30	37	47
Dureté minimale (N)	12	13	15	15	20	22	25	26	27	28	38
Masse moyenne (mg)	300,00	300,40	292,80	299,85	301,05	300,90	299,70	297,10	299,65	297,20	300,20
Friabilité (%)	1,58	2,90	1,20	0,87	0,64	0,51	0,53	0,45	0,46	0,40	0,33
Désagrégation moyenne (sec)	NF	NF	NF	15	13,50	15,70	15,30	16,20	18,30	17,00	21,30

Tableau 13 : Détermination de l'intervalle de dureté optimale du format 5 mg

Pour les comprimés dosés à 5 mg, l'intervalle de dureté optimale est de 23 à 28 newtons (essais e, f, g et h) car dans cet intervalle, les comprimés obtenus ont une friabilité comprise entre 0,64 et 0,45 % et une désagrégation comprise entre 13,50 et 16,20 secondes, ils répondent donc aux spécifications attendues.

L'intervalle de dureté a été déterminé en tenant compte du fait que les comprimés devront être croqués par des enfants, il est donc souhaitable qu'ils ne soient pas trop durs. C'est pourquoi les lots VM60908-1 i, j et k, bien que conformes aux normes internes ont été écartés.

4.3. OPTIMISATION DE LA DURETE POUR LE FORMAT DE 4 MG

Lot VM61008-1	a	b	c	d	e	f	g
Dureté moyenne (N)	17,60	21,20	25,50	28,00	31,30	32,80	35,60
Dureté maximale (N)	20	26	31	31	34	36	40
Dureté minimale (N)	16	18	21	25	27	28	32
Masse moyenne (mg)	240,05	237,35	238,70	238,90	239,00	239,35	239,20
Friabilité (%)	2,26	1,03	0,66	0,47	0,51	0,36	0,29
Désagrégation moyenne (sec)	NF	NF	18,20	16,30	15,50	14,00	16,30

Tableau 14 : Détermination de l'intervalle de dureté optimale du format de 4 mg

Pour les comprimés dosés à 4 mg, l'intervalle de dureté optimale est de 26 à 32 Newtons (essais c, d, e et f) car dans cet intervalle, les comprimés ont une friabilité comprise entre 0,66 et 0,36 % et une désagrégation comprise entre 18,20 et 14,00 secondes, ils répondent donc aux spécifications attendues.

5. REALISATION DES LOTS DE CONFIRMATION

Un lot de confirmation est réalisé pour chaque format de comprimés. Le but de ce lot est :

- de vérifier que le mélange et les comprimés obtenus sont homogènes et correctement dosés,
- de s'assurer que les comprimés répondent bien au cahier des charges,
- d'étudier et de comparer le profil de dissolution des comprimés obtenus à celui des comprimés de référence.

Cette étape est primordiale avant la réalisation des lots pré pilotes car elle permet de s'assurer que le process de fabrication retenu et la formule mise au point (qualitativement et quantitativement) permettent d'obtenir des comprimés conformes aux attentes du donneur d'ordre. C'est donc une étape qui sert de pré requis avant de se lancer dans la production des lots de médicaments pré pilotes et pilotes.

5.1. CARACTERISTIQUES DU MELANGE

800 g de mélange final sont préparés selon le procédé détaillé dans le Tableau 12, puis 7 échantillons de mélange final sont réalisés afin de doser le principe actif. Le mélange est ensuite séparé en deux parties égales afin de comprimer 400 g de mélange final sur chaque format de comprimé.

La compression se fait à une cadence 10, ce qui correspond à 50 cycles de compression par minute environ.

Avant la compression, l'étude rhéologique de la poudre est faite afin de vérifier que le mélange est apte à la compression.

Tests sur 100 g de poudre	Résultats
Ecoulement	5 sec
Tassement V ₀	198 ml → Densité vrac : 0,505 g/cm ³
V ₁₀	178 ml
V ₅₀₀	150 ml → Densité tassée : 0,67 g/cm ³
V ₁₀ -V ₅₀₀	26 ml
Indice de Carr	24,6 %

Tableau 15 : Caractéristiques du mélange final du lot VM63108-1

Les valeurs sont comparables aux lots réalisés jusqu'à présent, le mélange est donc jugé apte à la compression.

Les résultats des dosages du mélange sont les suivants :

- la teneur en principe actif est de 102 %,
- la valeur d'acceptation est de 7,70.

Le mélange est donc correctement dosé et homogène, il peut donc être comprimé.

5.2. LOT DE CONFIRMATION POUR LE FORMAT 5 MG

Lors de la compression, 3 prélèvements de 10 comprimés sont effectués à intervalle de temps régulier :

- 1^{er} prélèvement en début de compression,
- 2^{ème} prélèvement en milieu de compression,
- 3^{ème} prélèvement en fin de compression.

Sur chaque prélèvement, la masse moyenne, la dureté moyenne ainsi que la dureté maximale et minimale sont contrôlées.

Prélèvement	Masse moyenne (mg)	Coefficient de variation	Dureté moyenne (N)
Début	299,55	0,53	29,40
Milieu	296,05	0,53	24,10
Fin	293,45	0,61	20,90
Moyenne	296,35	0,56	24,80

Tableau 16 : Résultats des tests réalisés lors de la compression du lot VM63108-1

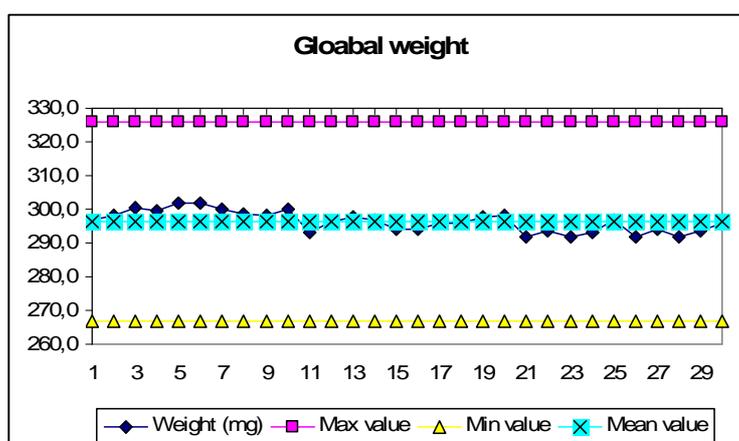


Figure 04 : Carte de masse du lot de confirmation VM63108-1

A la fin de l'étape de compression, la friabilité est réalisée 3 fois sur 6,5 g de comprimés pris au hasard. De même, la désintégration est réalisée 3 fois sur 6 comprimés pris au hasard. Les résultats de tous les contrôles effectués sur ce lot sont présentés dans le tableau qui suit.

Prélèvement	Friabilité (%)	Désagrégation moyenne (sec)
1	0,60	15,80
2	0,62	15,50
3	0,54	16,70
Moyenne	0,59	16,00

Tableau 17 : Tests de friabilité et de désintégration du lot VM63108-1

Pour pouvoir conclure quant à la conformité de ce lot, 10 comprimés sont dosés. La teneur moyenne des comprimés en principe actif est de 98 % et la valeur d'acceptation est de 5,45.

Le rapport de compression du lot VM63108-1 permet de conclure que le lot est conforme d'un point de vue pharmaceutique. Toutefois, une diminution de la dureté au cours du

temps est observée, ce paramètre sera donc surveiller par des contrôles réguliers lors de la fabrication des lots pré pilotes. De plus, les résultats analytiques confirment que les comprimés sont correctement dosés et homogènes. Le lot est donc conforme aux spécifications attendues, tant sur le plan pharmaceutique qu'analytique, ce qui est un pré requis indispensable avant la réalisation des lots pré pilotes.

5.3. LOT DE CONFIRMATION POUR LE FORMAT 4 MG

Comme pour le lot de 5 mg, 3 contrôles sont réalisés au cours de l'étape de compression.

Prélèvement	Moyenne masse (mg)	Coefficient de variation	Moyenne dureté (N)
Début	242,59	0,56	34,60
Milieu	240,67	0,53	29,60
Fin	239,91	0,41	29,80
Moyenne	241,06	0,50	31,33

Tableau 18 : Résultats des tests réalisés lors de la compression du lot VM60109-1

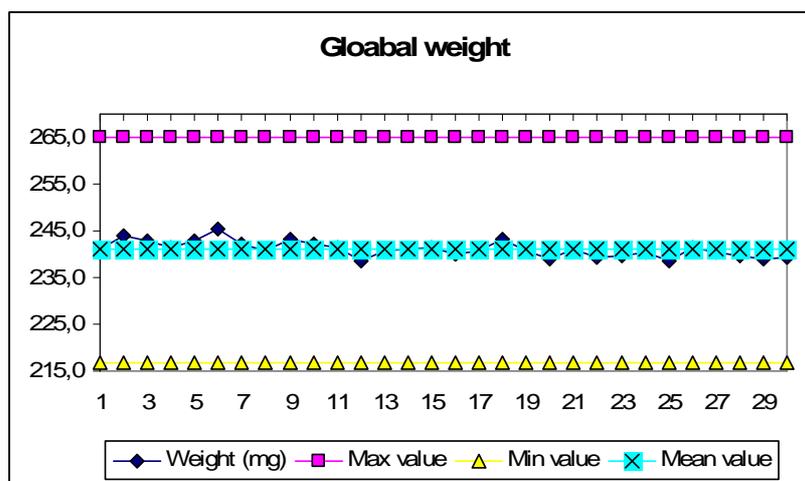


Figure 05 : Carte de masse du lot de confirmation VM60109-1

Prélèvement	Friabilité (%)	Désagrégation moyenne (sec)
1	0,57	14,80
2	0,60	15,00
3	0,42	13,80
Moyenne	0,53	14,53

Tableau 19 : Tests de friabilité et de désintégration du lot VM60109-1

10 comprimés sont dosés. Il en ressort que la teneur moyenne des comprimés en principe actif est de 100,6 % et que la valeur d'acceptation est de 7,98.

Le rapport de compression du lot VM60109-1 permet de conclure que le lot est conforme d'un point de vue pharmacotechnique. De plus, le dosage confirme que les comprimés sont correctement dosés et homogènes. Le lot de confirmation du format 4 mg est donc, lui aussi, conforme aux spécifications attendues.

5.4. DISSOLUTION DES LOTS DE CONFIRMATION

5.4.1. GENERALITES [14]

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Les essais de dissolution permettent de connaître le comportement d'un principe actif *in vitro*. Ces essais de dissolution sont très importants, spécialement lors du développement d'un médicament générique car dans ce cas, le but est d'obtenir un profil de dissolution aussi proche que possible du princeps. Même si ce comportement *in vitro* n'est pas, à proprement parlé, prédictif du comportement *in vivo* des médicament (d'autres paramètres complexes intervenant en *in vivo*), cette similarité des profils de dissolution entre générique et princeps est de plus en plus exigée par les donneurs d'ordre et devient une condition sine qua none avant d'initier l'étude de bioéquivalence *in vivo* entre le générique et le princeps.

La Pharmacopée Européenne décrit 3 méthodes pour les essais de dissolution : l'appareil à panier tournant, l'appareil à palette tournante et la méthode à cellule à flux continu. Chez Physica Pharma, c'est un appareil à palette tournante qui est utilisé.

L'appareil de dissolution se compose d'une cuve contenant le bain de dissolution dont la température est maintenue à 37°C. Dans cette cuve sont placés les 7 récipients, en verre borosilicaté, contenant le milieu de dissolution. Ces récipients sont cylindriques à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. Les comprimés sont placés au fond du récipient. La cuve du bain ainsi que les récipients dans lesquels sont placés les comprimés n'étant pas ambrés, il a fallu trouver une alternative afin que l'appareil ne soit pas au contact de la lumière.

L'extérieur de la cuve du bain est donc entièrement recouvert de papier aluminium pendant toute la durée des essais.

Les prélèvements se font à l'aide de seringues, également entourées de papier aluminium pour éviter toute dégradation des échantillons durant l'étape de prélèvement.

Les échantillons prélevés sont ensuite placés dans des vials ambrés qui sont immédiatement sertis.

5.4.2. ETAPES DU TEST

□ Préparation du milieu de dissolution

Pour cette étude, la dissolution des comprimés est testée à 3 pH différents, pH = 9, pH = 7,4 et pH = 6,8. Le milieu de dissolution est un milieu à 0,5 % (masse/volume) de lauryl sulfate de sodium dans de l'eau distillée. Ce mélange permet d'obtenir une solution à pH = 9. Les autres pH sont obtenus en ajustant le pH du milieu à l'aide de HCl 1N.

□ Paramètres du test

Un test de dissolution est défini par :

- la vitesse de rotation des palettes,
- le milieu de dissolution (volume, composition, changement éventuel),
- le mode de prélèvement.

Dans le cas présent, la vitesse de rotation des palettes est de 50 tours par minute. Dans 6 des récipients, on verse 900 ml de milieu de dissolution préalablement préparé. Ce test ne nécessite aucun changement de pH. Enfin, les prélèvements se font manuellement à l'aide de seringues. Les échantillons prélevés sont filtrés à l'aide de filtres à membrane en nylon de 0,45 μ avant d'être conditionnés dans des vials ambrés.

Le test de dissolution dure une heure, des prélèvements sont réalisés régulièrement.

Prélèvement	1	2	3	4	5	6	7
Temps	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min

Tableau 20 : Temps de prélèvements

□ Déroulement du test

Lors de chaque test, la dissolution est réalisée sur 6 comprimés, 3 comprimés référence et 3 comprimés fabriqués au sein de Physica Pharma. Les comprimés sont pesés individuellement et précisément avant le test.

Le milieu de dissolution préalablement préparé est réparti dans 6 récipients, 900 ml de milieu sont répartis dans chacun des 6 bols. L'agitation et la température sont mises en fonctionnement. Le test commence lorsque le milieu de dissolution a atteint la température de 37°C. L'appareil de dissolution est entièrement recouvert de papier aluminium afin que le principe actif en solution ne soit pas dégradé au contact de la lumière.

Une fois la température souhaitée atteinte, les comprimés sont introduits dans les récipients et le test débute.

Des prélèvements sont effectués aux temps indiqués dans le Tableau 20.

Le test terminé, les échantillons sont analysés par une méthode HPLC.

□ Analyse des échantillons

Une gamme étalon est réalisée en utilisant du principe actif PHY 555, cette gamme sera analysée en même temps que les échantillons issus de la dissolution.

Etalon (%)	25	50	75	100	120
Masse théorique (mg)	3,50	7,00	4,20	5,60	6,70

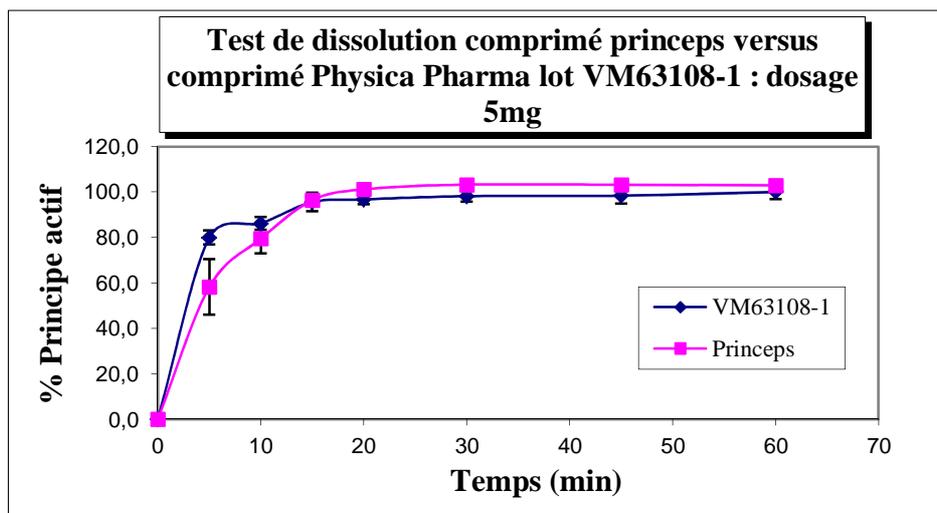
Tableau 21 : Gamme étalon du test de dissolution

Le dosage de l'ensemble des échantillons se fait par Chromatographie Liquide Haute Performance, communément abrégée HLPC.

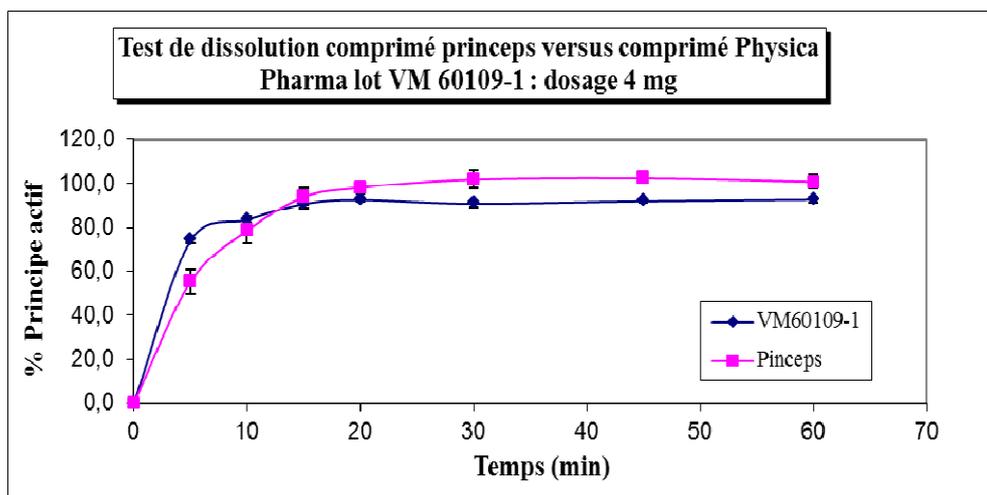
Les premiers essais de dissolution sont réalisés sur les lots de confirmation afin de s'assurer que les comprimés obtenus ont un profil de dissolution similaires aux comprimés références avant d'engager la fabrication des lots pré pilotes.

Les essais sont faits aux 3 pH et pour chaque pH, le nombre d'échantillons n est égal à 12. Sachant qu'à chaque essai on teste 3 références contre 3 comprimés Physica, on doit donc faire 12 tests de dissolution pour chaque lot de validation. En effet, selon la Guide Line CPMP/EWP/QWP/1401/98, pour montrer que notre comprimé est équivalent in vitro, il faut que le nombre d'échantillons n soit égal à 12.

□ Résultats de dissolution



Graphique 01 : Profil de dissolution du lot VM63108-1 versus princeps



Graphique 02 : Profil de dissolution du lot VM 60109-1 versus princeps

Les tests de dissolution réalisés sur chaque lot de confirmation montrent que le profil de dissolution des comprimés développés est proche du profil de dissolution des comprimés de référence. Pour les deux dosages des comprimés issus des lots de confirmation, le profil de dissolution est cependant plus rapide sur les 5 premières minutes de dissolution. Ce temps correspond au temps de désagrégation des comprimés, une variabilité est donc possible sur le début de la dissolution. Ce phénomène est couramment observé et il est sans impact car les comprimés développés sont des comprimés à libération immédiate. Les profils de dissolution des comprimés des lots de confirmation sont comparables à celui des comprimés références, Le projet peut se poursuivre et on peut notamment envisager la fabrication des lots pré pilotes.

V. SCALE-UP : REALISATION DES LOTS PRE PILOTES

La réalisation de lots pré pilotes est une première étape de la transposition d'échelle. Elle est réalisée au sein de Physica Pharma afin de démontrer que la formule développée et que le procédé de fabrication mis au point sont robustes et compatibles avec une augmentation de la taille de lot (premier changement d'échelle). L'objectif de ces lots pré pilotes est également de conditionner les comprimés obtenus afin d'initier une étude de pré stabilité.

L'étape suivante de la transposition, c'est-à-dire la réalisation de lots pilotes sera faite chez le donneur d'ordre, au sein de ses locaux et avec le matériel industriel qui sera utilisé par la suite. Cela se fera avec le soutien de l'équipe de Physica Pharma.

A terme, la transposition d'échelle démontre que la formule et le procédé mis en œuvre sont compatibles avec une production industrielle, de routine, fiable et reproductible.

Avant de produire les lots pré pilotes il faut s'assurer qu'un certain nombre de points, pré requis indispensables sont réunis :

- les comprimés des lots de confirmation doivent être conformes au cahier des charges sur les plans pharmacotechnique et analytique,
- le procédé de mélange retenu doit permettre d'obtenir un mélange homogène et correctement dosé,
- les comprimés des lots de confirmation doivent être correctement dosés,
- le profil de dissolution des comprimés des lots de confirmation doit être comparable à celui des comprimés références.

La réalisation des lots pré pilotes est une étape de transition, cela implique donc un changement d'échelle, changement qui passe par l'augmentation de la taille de lot (passage d'une taille de lot inférieure à 1 kg à une taille de lot de plusieurs kg). Cela suppose donc d'utiliser du matériel différent, en terme de contenant de mélange et de mélangeur. L'étape de compression des lots pré pilotes, comme pour les lots de confirmation, se fait sur le même équipement, sans modification de la cadence : cadence 10, soit 50 cycles de compression par minutes environ.

Une fois conditionnés dans des blisters Alu/Alu, les lots pré pilotes sont mis en stabilité pour une durée de 3 mois, dans deux conditions de température et d'humidité : à 25°C et 60 % d'humidité ainsi qu'à 40°C et 75 % d'humidité.

1. PREPARATION DU MELANGE A COMPRIMER

Un seul mélange est fabriqué, ce mélange sera ensuite divisé en deux avant la compression pour tester la compression pour les deux dosages.

Pour chaque format environ 5 000 comprimés doivent être comprimés, pour cela un mélange de 5 kilos de poudre est réalisé, soit plus que nécessaire. En effet, la quantité de mélange à réaliser est calculée avec une marge relativement importante pour pallier à la perte de mélange lors des réglages de masse et de dureté de chaque format de comprimés ainsi qu'à la perte importante de poudre inhérente au fonctionnement de la machine à haute cadence.

Chaque constituant du mélange est tamisé sur un tamis d'ouverture de maille de 0,5 mm avant d'être pesé puis mélangé. Les étapes du procédé de mélange découlent du procédé de mélange optimisé pendant la phase de développement. La taille de lot étant augmentée, le mélangeur Turbula a été remplacé par la roue Rhön. En raison du changement d'équipement du mélangeur, une modification des temps de mélange est apportée, les temps de mélange sont doublés pour assurer une répartition homogène du principe actif.

Constituants	Préalable	Mélangeur	Etape de mélange	Durée de mélange
Principe actif	Tamisage	Roue de Rhön	Etape 1	10 minutes
Oromix [®]				
Vivapur [®] PH 102			Etape 2	6 minutes
Adventose [®] 100				
Aspartam				
Arôme				
Colorant				
MgSt				

Tableau 22 : Procédé de mélange du lot pré pilote

Le mélange terminé, des prélèvements sont réalisés afin de doser le principe actif. Cette étape est essentielle car il faut s'assurer, avant l'étape de compression, que le mélange est correctement dosé en principe actif et que la répartition de ce principe actif dans le mélange est homogène.

Une fois les prélèvements effectués, les caractéristiques physiques de la poudre sont déterminées. Les tests d'écoulement et de tassement sont faits sur 100 g du mélange afin de vérifier que les valeurs obtenues sont comparables à celles obtenues pour le lot de confirmation.

Tests sur 100 g de poudre	Résultats
Écoulement	6 sec
Tassement V_0	200 ml → Densité vrac : 0,50 g/cm ³
V_{10}	180 ml
V_{500}	154 ml → Densité tassée : 0,65 g/cm ³
$V_{10}-V_{500}$	26 ml
Indice de Carr	23,1 %

Tableau 23 : Caractéristiques du mélange final du lot VM60809-1

Les valeurs obtenues sont comparables aux valeurs obtenues jusqu'à présent. Le mélange est donc apte à la compression à la vue de ces résultats.

En attendant les résultats analytiques du dosage en principe actif, le mélange est conservé dans le fût de la roue Rhön ayant servi de contenant lors du mélange. L'ensemble est placé dans un endroit frais et sec en attendant d'être comprimé.

Les résultats analytiques, consignés dans le Tableau 29, montrent que le mélange est homogène et correctement dosé puisque la teneur moyenne en principe actif est de 104,3 % et la valeur d'acceptation est de 10,64. On peut donc conclure que le procédé de mélange employé est suffisamment robuste pour permettre une bonne répartition du principe actif au sein du mélange, et ce malgré la faible teneur en principe actif.

Prélèvement	Teneur (mg)	Masse (mg)	Teneur (%)	Recouvrement (%)
P1	2,76	151,9	1,81	104,8
P2	2,53	138,8	1,82	105,3
P3	2,70	150,2	1,80	103,8
P4	2,81	150,3	1,87	108,2
P5	2,74	150,7	1,82	105,2
P6	2,56	149,5	1,70	98,2
		moyenne	1,80	104,3
		e-type	0,06	3,29

VA	10,64
-----------	-------

Tableau 24 : Dosage de la poudre du lot VM60809-1

Tous les contrôles effectués étant satisfaisants, le mélange peut être comprimé.

2. COMPRESSION DU MELANGE DE POUDRE

L'étape de compression débute par la compression du format 4 mg, après avoir réglé la masse ainsi que la dureté. La production des 5 000 comprimés se fait en 50 minutes environ puisque la compression se fait à haute cadence avec 3 poinçons oblongs.

Durant l'étape de compression, 5 prélèvements sont réalisés à intervalles de temps réguliers afin de contrôler l'évolution de la masse et de la dureté des comprimés. Si besoin, ces deux paramètres peuvent être réajustés en cours de production.

Une fois l'étape de compression terminée, les tests complémentaires listés ci-dessous sont effectués :

- la friabilité est contrôlée sur 6,5 g de comprimés pris au hasard,
- l'épaisseur est mesurée sur 10 comprimés prélevés au hasard,
- la désintégration est réalisée sur 6 comprimés,
- 6 comprimés sont goûtés pour vérifier la sensation en bouche ainsi que le goût.

Le lot pré pilote de 5 mg est réalisé dans un second temps, selon le même principe. Dans ce cas, la compression se fait avec 2 poinçons, le lot est produit en 1h10 environ.

Aucun problème n'est apparu lors de cette phase de transposition, malgré l'augmentation de la taille de lot, les comprimés obtenus pour les deux dosages sont conformes au cahier des

charges. Le changement d'échelle et donc l'augmentation du temps de compression sur un équipement similaire n'a engendré aucun phénomène de collage, grippage ou clivage.

Les résultats des tests pharmacotechniques réalisés sur les comprimés sont conformes aux spécifications attendues. De plus, les résultats analytiques sont satisfaisants car les comprimés obtenus pour les deux formats sont correctement dosés en principe actif et que les valeurs d'acceptation sont inférieures à 15.

Les comprimés étant conformes aux attentes pharmacotechniques et analytiques du cahier des charges, l'étape de conditionnement peut débuter.

3. CONDITIONNEMENT DES COMPRIMES

Chaque lot de comprimés est conditionné en blister Aluminium/Aluminium. Ce conditionnement est un conditionnement protecteur qui, par rapport à un conditionnement standard en PVC/Aluminium, va permettre de protéger les comprimés de la lumière et ainsi d'éviter la dégradation du principe actif au cours du temps. Cette opération de conditionnement en blisters est réalisée au sein de Physica Pharma à l'aide d'une blistereuse Fantasy Standard.

Une étude de pré stabilité est initiée en plaçant ces blisters dans des conditions de température et d'humidité définies. Cette pré stabilité est une étape importante lors du développement d'un médicament car elle permet de mieux connaître le médicament développé et d'étudier son évolution au cours du temps, dans différentes conditions de conservation, dans le packaging retenu. Une étude de pré stabilité peut mettre en évidence une incompatibilité entre deux composants de la formule (excipient-excipient ou excipient-principe actif) ou encore une évolution non souhaitable de l'un des paramètres pharmacotechniques des comprimés (diminution de la dureté, augmentation de la friabilité...) pouvant nécessiter de retravailler la formule et / ou le procédé de fabrication avant de poursuivre plus loin le projet.

Il est donc important d'initier des études de pré stabilité lors d'un projet de développement, afin de détecter au plus tôt, dans l'idéal avant d'avoir initié les lots d'enregistrement, toute optimisation à entreprendre sur la formule et/ou le procédé.

4. ETUDES DE PRE STABILITE

Cette étude consiste à réaliser un vieillissement accéléré du médicament afin d'étudier, plus particulièrement, le comportement du médicament et la dégradation du principe actif, au fil du temps, dans des conditions définies de température et d'humidité. Elles serviront ultérieurement de base de travail pour déterminer les conditions de conservation du médicament ainsi que sa durée limite de conservation, c'est-à-dire la date d'expiration du médicament.

L'étude de pré stabilité se déroulent sur 3 mois dans 2 conditions de température et d'humidité :

- 25° C et 60 % d'humidité résiduelle (HR),
- 40° C et 75 % d'humidité résiduelle (HR).

Tous les mois pendant la durée de l'étude, le contrôle des paramètres pharmacotechniques des comprimés ainsi que le contrôle de la teneur des comprimés en principe actif vont permettre de statuer sur le comportement des comprimés pré pilotes et les modifications éventuelles qu'ils ont subies en étant soumis à ces conditions de conservation.

4.1. CONTROLES DES COMPRIMES DURANT LA PRE STABILITE

4.1.1. CONDITIONS : 25° C ET 60 % HR

a. Paramètres pharmacotechniques des comprimés

		Lot VM61109-1			Lot VM61109-2		
		T1	T2	T3	T1	T2	T3
Temps	(mois)						
Masse	(mg)	241,60	241,00	241,60	299,00	298,90	299,00
Epaisseur	(mm)	4,03	4,07	4,03	4,94	4,95	4,93
Dureté moyenne	(N)	25,0	26,4	27,9	23,6	23,9	23,9
Désagrégation moyenne	(sec)	13,3	18,8	19,3	22,0	20,3	23,2

Tableau 25 : Evolution des paramètres pharmacotechniques sur 3 mois à 25° C et 60 % HR

En complément, l'humidité résiduelle des comprimés a également été suivie. Les tests effectués pendant les études de stabilité démontrent que les caractères organoleptiques et pharmaceutiques des comprimés sont restés inchangés.

→ Les comprimés dosés à 4 mg et à 5 mg, conditionnés en blisters Aluminium/Aluminium et soumis à une condition de conservation de 25°C et 60 % d'humidité pendant 3 mois ne montrent pas d'évolution de leurs caractéristiques pharmaco techniques et organoleptiques.

b. Etudes analytiques

L'uniformité de teneur est effectuée tous les mois sur les comprimés afin de contrôler la teneur en principe actif des comprimés. La pureté est également réalisée lors de cette étude de pré stabilité.

Au niveau du dosage, les comprimés ont une teneur en principe actif supérieure à 95,0 % tout au long de l'étude. Une impureté du principe actif apparaît au bout de 2 mois de pré stabilité dans les 2 lots pré pilotes. Cette impureté est également retrouvée dans les comprimés références, dans les mêmes conditions de conservation (25°C / 60 % HR).

→ Les comprimés dosés à 4 mg et à 5 mg, conditionnés en blisters Aluminium/Aluminium est soumis à une condition de conservation de 25°C et 60 % d'humidité pendant 3 mois sont conformes en dosage du principe actif. Une impureté apparaît au bout de 2 mois de stabilité, mais cette impureté étant également présent dans les comprimés références, cela ne donne pas lieu de s'inquiéter.

4.1.2. CONDITIONS : 40° C ET 75 % HR

a. Paramètres pharmaceutiques des comprimés

		Lot VM61109-1			Lot VM61109-2		
		T1	T2	T3	T1	T2	T3
Temps	(mois)						
Masse	(mg)	241,20	241,10	240,90	299,40	299,00	299,20
Epaisseur	(mm)	NR	4,15	4,12	5,00	5,06	5,02
Dureté moyenne	(N)	31,6	26,8	29,1	25,9	25,5	24,9
Désagrégation moyenne	(sec)	15,7	17,3	16,3	22,2	25,2	20,8

Tableau 26 : Evolution des paramètres pharmaceutiques sur 3 mois à 40° C et 75 % HR

Les caractéristiques des comprimés restent inchangées tout au long des 3 mois de l'étude de stabilité à 40° C et 75 % d'humidité.

→ Les comprimés dosés à 4 mg et à 5 mg, conditionnés en blisters Aluminium/Aluminium et soumis à une condition de conservation de 40°C et 75 % d'humidité pendant 3 mois ne montrent pas d'évolution de leurs caractéristiques pharmaco techniques et organoleptiques.

b. Etudes analytiques

Les études analytiques montrent que l'uniformité de teneur est correcte au cours du dosage des comprimés pendant les 3 mois de l'étude. L'impureté se retrouve également dans ces conditions de conservation.

→ Les comprimés dosés à 4 mg et à 5 mg, conditionnés en blisters Aluminium/Aluminium est soumis à une condition de conservation de 40°C et 75 % d'humidité pendant 3 mois sont conformes en dosage du principe actif. Une impureté apparaît au cours de la stabilité, mais cette impureté étant également présent dans les comprimés références, cela ne donne pas lieu de s'inquiéter.

4.2. RESULTATS DES ETUDES DE PRE STABILITE

Les études de stabilité n'ont pas mis en évidence de modification significative des paramètres pharmacotechniques des comprimés. Quelles que soient les conditions de température et d'humidité, les comprimés conservent leurs caractéristiques initiales. De plus, le dosage de la teneur en principe actif est conforme car supérieur à 95,0 % pendant les 3 mois de l'étude, condition indispensable afin que le médicament soit correctement dosé en principe actif. L'apparition d'un produit de dégradation au cours de l'étude de stabilité se retrouve dans les comprimés issus des lots pré pilotes ainsi que dans les comprimés références.

5. DEVENIR DU PROJET

A ce stade, Physica Pharma a répondu au cahier des charges du donneur d'ordre, à savoir mettre au point une formule homothétique permettant de développer 2 formats de comprimés contenant respectivement 4 et 5 mg de principe actif.

Comme le souhaitait le donneur d'ordre, le procédé de fabrication mis au point est un procédé de compression directe. Au cours du développement, une étape préalable de tamisage des matières premières s'est avérée indispensable pour pallier au problème de sous dosage en principe actif. Cette étape de tamisage est très largement répandue dans les procédés industriels de routine, particulièrement dans les procédés de compression directe. A l'échelle industrielle, l'objectif de ce tamisage est double :

- c'est un tamisage de sécurité qui permet d'éliminer les éventuels corps étrangers présents dans les matières premières (carton, plastique ou métal provenant du fabricant, d'une contamination lors des prélèvements de matières premières...),
- c'est un tamisage qui permet d'éliminer les éventuels agglomérats présents dans les matières premières et ainsi obtenir un mélange final exempt d'agglomérats (certains excipients ont tendance à motter lors de leur stockage, les principes actifs d'origine végétale présentent une grande variabilité inter lot, variabilité qui peut engendrer un produit fini non conforme si l'étape de tamisage n'est pas réalisée en systématique...).

Le procédé de fabrication développé reste simple (une étape de tamisage suivie de deux étapes de mélanges) et aisé à mettre en œuvre même à l'échelle industrielle.

Les résultats de stabilité des lots réalisés chez Physica Pharma sont encourageants car les paramètres pharmacotechniques restent inchangés au cours du temps dans les deux conditions de température et d'humidité testées. La présence d'une impureté dans le produit fini n'est pas inquiétante dans la mesure où elle est également présente dans les comprimés princeps.

Ces résultats sont de bon augure pour la suite du projet. Comme cela était prévu initialement, la prochaine étape sera de produire des lots pilotes chez le donneur d'ordre avec le soutien du sous traitant. Il s'agit donc, là encore, d'un changement d'échelle mais également d'un changement de site de fabrication : les équipements utilisés sont donc susceptibles d'être différents. Ces lots pilotes vont permettre de mesurer l'impact de la

modification du changement d'équipement et du changement de la taille de lot sur la conformité du produit fini aux spécifications.

Pour ce projet, l'étape de compression va être l'une des étapes critiques de ce changement d'échelle. En effet, jusqu'à présent, la quantité de mélange comprimée était peu importante et la compression s'est faite sur une presse alternative. Le passage sur presse rotative, permettant de travailler avec un nombre de poste de compression plus important et à des cadences beaucoup plus importantes, associé à l'augmentation de la taille de lot à comprimer sont des paramètres susceptibles de faire apparaître des phénomènes de collage, grippage ou clivage lors de la compression. A cela s'ajoute une modification du système d'alimentation de la poudre, l'alimentation des presses rotatives étant différente de celle des presses alternatives, des variations de masse des comprimés peuvent apparaître dues à un mauvais écoulement de la poudre.

Les étapes de tamisage et de mélange, bien qu'apparaissant comme moins critiques que l'étape de compression, seront également à étudier et à surveiller lors de ce changement d'échelle. Il faudra notamment s'assurer, pour l'étape de tamisage, que la taille de tamis retenu, 0,5 mm, est compatible avec un changement d'échelle. En effet jusqu'à présent, compte tenu de la taille des différents lots réalisés, le tamisage des matières premières s'est fait sur un tamis manuel, ce qui ne sera plus le cas pour les prochains lots. Il faudra donc définir le type de tamiseur à utiliser (vibrant, rotor stator, à vis, oscillant), mais aussi s'assurer qu'une taille de maille de 0,5 mm soit compatible avec une production de routine. Si le tamisage n'est pas possible sur un tamis de 0,5 mm ou que le temps de tamisage est trop long, la taille de grille devra être modifiée.

Lors du développement de comprimés, il n'est pas rare de rencontrer les difficultés citées précédemment lors des changements d'échelle ou de site, difficultés qui peuvent amener à retravailler sur la formule, qualitativement et quantitativement ou sur le procédé.

C'est pourquoi, même si les premiers résultats sont prometteurs, le chemin de ce médicament vers une production de routine est susceptible d'être encore long et semé d'embûches.

CONCLUSION

La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique est, à l'heure actuelle, largement répandue. Entente et confiance mutuelle entre sous-traitant et donneur d'ordre sont deux conditions indispensables au bon déroulement de cette collaboration.

De nombreuses activités pharmaceutiques peuvent être sous-traitées, il revient alors à chaque laboratoire pharmaceutique de définir sa stratégie, de choisir ou non d'externaliser certaines de ses activités et de solliciter, le cas échéant, le sous-traitant qui répondra le mieux à ses attentes. Certains sous-traitants se démarquent par les technologies qu'ils maîtrisent, les équipements dont ils disposent, la conception de leurs locaux (site conçus pour travailler sur des principes actifs cytotoxiques par exemple) ou encore les agréments auxquels ils peuvent prétendre (agrément FDA par exemple). Quoi qu'il en soit, la sous-traitance pharmaceutique reste un milieu où la concurrence est rude, le nombre de sous-traitants, en France mais également à l'étranger, étant de plus en plus important.

Comme nous venons de le voir tout au long de cet exposé, le développement galénique peut être sous-traité. Cependant, compte tenu des interactions permanentes entre la galénique, le développement analytique et la production, il convient de définir une stratégie de développement et de transposition avant même de choisir un sous-traitant. Plusieurs cas de figures sont envisageables.

Il est possible que les développements analytiques et galéniques ne soient pas réalisés par le même sous-traitant. Cette option rend les échanges entre analystes et galénistes plus complexes et ne facilite pas l'avancée du projet. De plus, en raison de la situation géographique des deux sous-traitants, un délai supplémentaire est à prévoir en raison des temps de transport des échantillons d'un lieu à l'autre.

Les développements analytique et galénique peuvent se faire chez un sous-traitant qui est chargé de mettre au point la formule sur des lots de petite taille, mais qui n'a pas la capacité de produire des lots de taille pilote ou industriel. Après une phase de développement, le projet est donc transféré soit chez le donneur d'ordre si celui-ci a une capacité de production mais pas d'unité de développement, soit chez un second sous-traitant qui prend en charge la production industrielle. Le changement de site va très souvent entraîner une modification des équipements utilisés, et donc demander des adaptations du procédé. Pour anticiper au mieux d'éventuels problèmes lors du changement de site, le bon sens serait que le sous-traitant en charge du développement transmette un maximum de données sur le principe actif, le produit

fini et les étapes clés du procédé, mais l'expérience nous montre que la réalité est souvent différente, les échanges d'informations n'étant pas toujours optimums.

Les développements analytiques et galéniques peuvent également être réalisés chez un sous-traitant disposant d'une unité de développement et de production. Ainsi, développement galénique et transposition d'échelle se font sur le même site, le plus souvent sur des équipements similaires mais de capacités différentes. La transposition s'en trouve facilitée car l'impact matériel est moindre et les échanges d'informations entre le département galénique et la production sont facilités puisque les équipes travaillent au sein de la même entité.

Le développement galénique est une discipline variée, en amont de la production de routine, dont la finalité est d'assurer la production industrielle, de manière fiable et reproductible, du médicament. Tout développement galénique implique donc des étapes de transposition d'échelle. Chaque changement d'échelle reste une étape critique car pouvant mettre en exergue une problématique non détectée jusqu'alors. Bien que critique, le changement d'échelle est nécessaire pour arriver à l'étape finale : valider la formule et le procédé de fabrication mis au point. Lors du recours à la sous-traitance, le donneur d'ordre doit prendre en compte dès le lancement du projet ces phases de scale-up et choisir en conséquence le sous-traitant et au besoin, si ce n'est pas le sous-traitant, le site de fabrication capable de satisfaire ses attentes.

Tout développement galénique rencontre son lot de difficultés et contrairement à certaines idées reçues, il n'existe pas de forme pharmaceutique plus facile à développer que d'autres. Chaque développement est une nouvelle aventure, et même si au fil du temps, le formulateur peut s'appuyer sur ses expériences passées, le développement d'un médicament reste unique et imprévisible. Le parcours depuis le développement jusqu'à la commercialisation d'un médicament est semé d'embûches, différentes à chaque fois. Il s'agit donc d'un challenge permanent.

Il est important que le sous donneur d'ordre ait conscience de ce qu'est le développement galénique, afin que donneur d'ordre et sous-traitant puissent travailler intelligemment et conjointement afin que le projet aboutisse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AIACHE JM., DEVISSAGUET JP., GUYOT-HERMANN AM. Galenica 2 : Biopharmacie. 2e édition. Paris : Technique et Documentation, 1982, 588 p.
- [2] AIACHE JM., AIACHE S., RENOUX R., Initiation à la connaissance du médicament. 4e édition. Paris : Masson, 2001, 337 p. (Collection Abrégés)
- [3] AUBRY JM., SCHORCSH G., Formulation – Présentation générale. Techniques de l'ingénieur. Référence J2110, 1999, 20 p.
- [4] BECOURT P. A-t-on besoin de référentiel qualité en recherche et développement galéniques ? STP Pharma Pratiques, 1996, 6, 5, pp 397-400
- [5] BECOURT P. et all. Maîtrise de la qualité en conception galénique : rapport de commission SFSTP. STP Pharma Pratiques, 1994, 4, 4, pp 213-217
- [6] BENTEJAC R. La préformulation : définition ; inventaire des besoins et des méthodes. Labo-Pharma - Problèmes et Techniques, 1981, 307, pp 147-149
- [7] BERGER R., « Médicament : La France veut-elle rester une terre de production industrielle ? ». Colloque LEEM - Usine nouvelle du 04 octobre 2012. La production pharmaceutique en France. [En ligne]
http://www.leem.org/sites/default/files/Etude-Roland_Berger.pdf
(Page consultée le 29 mai 2015)
- [8] BEUZON FX, SAVATTIER JC. La Tribune du 15.10.2003. Les beaux jours des façonniers pharmaceutiques. [En ligne]
[http://www.latribune.fr/Dossiers/pharmacie.nsf/\(LookupPrint\)/IDC1256D2D002F7BA6C1256DC000761459?OpenDocument](http://www.latribune.fr/Dossiers/pharmacie.nsf/(LookupPrint)/IDC1256D2D002F7BA6C1256DC000761459?OpenDocument)
(Page consultée le 25 octobre 2006)
- [9] BILLOT L., RIVALLAND F. Le marché de la sous-traitance pharmaceutique. STP Pharma Pratiques, 2003, 13, 5, pp 268-273
- [10] BRISARD P., GUNNING SR. Etudes de stabilité et de préformulation. Labo-Pharma – Problèmes et Techniques, 1981, 307, pp 173-175
- [11] CARPENTIER A. Environnement réglementaire. STP Pharma Pratiques, 2003, 13, 5, p 299-308
- [12] CAZEAU N. Façonnage pharmaceutiques : Aspects juridiques, 2005. [En ligne]
<http://www.village-justice.com/articles/Faconnage-pharmaceutique-aspects,1075.html>
(Page consultée le 23 mai 2015)
- [13] COHEN G. Méthodologie des choix du galéniste : vers une optimisation de la formule. STP Pharma, 1990, 6 (Hors Série), pp 20-23

- [14] DAMIEN G. Mise au point d'une forme galénique solide – Interactions principe actif-excipients. STP Pharma Pratiques, 2004, 14, 3, pp 303-310
- [15] DEQM. Pharmacopée Européenne. 5^e édition. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2004, 2976 p.
- [16] DOROSZ Ph. Guide pratique des médicaments. 24^e édition. Paris : Maloine, 2004, 1876 p.
- [17] DOUTEAU MH. Présentation du thème. STP Pharma Pratiques, 2003, 13, 5, p265
- [18] DUHAYOT H., PHILIPPON F. Introduction à la sous-traitance. STP Pharma Pratiques, 1993, 3, 6, pp 449-450
- [19] DURON GUTTIEREZ L. La sous-traitance et le façonnage pharmaceutique. 93 p. Th D : Pharmacie : Bordeaux : 1984 ; CMTP BX%84-17
- [20] FLEITOUR G. Les façonniers au chevet de la pharmacie. L'Usine Nouvelle n°3363, 2014. [En ligne]
<http://www.usinenouvelle.com/article/les-faconniers-au-chevet-de-la-pharmacie.N237380>
 (Page consultée le 29 mai 2015)
- [21] GIRAUD I. Comprimés orodispersibles : présentation, comparaison et application en compression directe. 81 p. Th D : Pharmacie : Bordeaux : 2006 ; 2006BOR2P037
- [22] GUYOT JC., DELACOURTE A., TRAISNEL M. Comment devrait-on aborder la mise au point des comprimés ?. Sciences et Techniques Pharmaceutiques, 1980, 9, 10, pp 459-468
- [23] GUOYOT JC. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci. Techn. Pharm., 1978, 7, 10.
- [24] HATTAMI I., DURANDEAU C., GRISLAIN L. La transposition d'échelle pendant le développement galénique et lors du passage en production industrielle. STP Pharma Pratiques, 2001, 11, 3, pp 134-144
- [25] HOSSEINI A-H. La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique : aspects juridiques et applications. 82 p. Th D : Pharmacie : Montpellier : 1995 ; 1995MON13080
- [26] JIVRAJ M., MARTINI LG. and all. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. PSTT, 2000, 3, 2.
- [27] LAGARDE D. La sous-traitance. STP Pharma Pratiques. 1993, 3, 6, p 452
- [28] LEEM. Recherche et développement. L'économie du médicament. 2014 [En ligne]
<http://www.leem.org/article/recherche-developpement>
 (Page consultée le 02 mai 2015)

- [29] LEEM. Les grandes étapes de la vie d'un médicament. Naissance et vie du médicament. 2011. [En ligne]
<http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-medicament>
 (Page consultée le 02 avril 2015)
- [30] LEGIFRANCE. Loi n°75-1334 du 31 décembre 1975. Loi relative à la sous-traitance. [En ligne]
<http://www.legifrance.gouv.fr/texteconsolide/ACEAS.htm>
 (Page consultée le 10 mars 2007)
- [31] LE HIR A. Pharmacie Galénique : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 8^e édition. Paris : Masson, 2001, 394 p. (Collection Abrégés)
- [32] LEVU D., MAURY M. La sous-traitance en recherche et développement pharmaceutique. STP Pharma Pratiques, 1993, 3, 6, pp 491-494
- [33] MARCIANO C. Recherche et développement pharmaceutique : le médicament, concevoir, garantir, réaliser Tome 2. Paris : Ed de Santé, 1989, 848 p.
- [34] MOULLE V. Production pharma : L'offensive des façonniers. Pharmaceutiques, 2008. [En ligne]
http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq154_50_industrie.pdf
 (Page consultée le 29 mai 2015)
- [35] PAUTRAT M. Transposition industrielle, une étape clé. STP Pharma Pratiques, 2005, 15, 6, pp 500-503
- [36] PFIZER. Communiqué de presse du 29 août 2013: Pfizer annonce aujourd'hui son projet de cession du site de production d'Amboise à Fareva. [En ligne]
<https://www.pfizer.fr/Portals/0/standard/medias/communiques-presse/cp-2013/cp-2013-08-29-amboise-projet-cession-fareva.pdf>
 (Page consultée le 29 mai 2015)
- [37] POISON J. Document de référence : Histoire et art pharmaceutique. Galénique : l'aventure d'un mot. [En ligne]
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Art-et-patrimoine/A-l-affiche/Article/Galenique-l-aventure-d-un-mot>
 (Page consultée le 6 avril 2015)
- [38] POURCELOT-ROUBEAU Y., ROCHAT MH. Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique. STP Pharma, 1990, 6 (Hors Série), pp 190-193
- [39] PREAT V., ROLAND-MARCELLE N., VAN DEN ABEELE B. Histoire de la pharmacie galénique. L'art de préparer les médicaments de Galien à nos jours. Presses universitaires de Louvain, 2006, 153 p
- [40] REYNIER JP. Exigences européennes et transposition d'échelle. STP Pharma Pratiques, 1994, 4, 3, pp 154-156

- [41] ROSSETTO Y. Phi 41 : Pharmacotechnie industrielle. Tours : IMT ED, 1998, 523 p.
- [42] ROWE RC., SHESKEY PJ., OWEN SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6^{ème} édition. Londres : Pharmaceutical Press. 2009, 888 p.
- [43] SEGONDS R. Qu'est ce qui se sous-traite ? STP Pharma Pratiques, 2003, 13, 5, pp 309-312
- [44] SPIS. Editorial du Président : La sous-traitance pharmaceutique : de plus en plus spécialisée et visible. [En ligne]
http://www.spis.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=46&Itemid=53
 (Page consultée le 29 mai 2015)
- [45] STEAD JA. Preformulation studies : the derived properties and the choice of excipients. STP Pharma, 1990, 6 (Hors Série), pp 24-28
- [46] TALBERT M., WILLOQUET G. Guide pharmaco. 5^e édition. Paris : Lamarre, 2003, 1231 p.
- [47] TRAISNEL M. Pharmacotechnie: développement et recherche. Bulletin de l'académie nationale de médecine, 1994, 178, 6, pp 1169-1176
- [48] TRUCHET D., PENNEAU J., FORGES JM. Code de la santé publique. 20^e édition. Paris : Dalloz, 2006, 2666 p. (Collection Codes Dalloz)
- [49] VEYRET S. Les contrats de sous-traitance. 108p. Th D : Pharmacie : Clermont Ferrand : 1997, 1997CLF1P012
- [50] VIALA G. La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique- Aspects juridiques. STP Pharma Pratiques, 1993, 3, 6, pp 453-462
- [51] VIAULT C. Développement galénique d'un médicament générique. 137 p. Th D : Pharmacie : Nantes : 2006 ; 2006NANT004P
- [52] VOUZELLAUD JL. Externalisation. STP Pharma Pratiques, 2002, 12, 5, pp 260-265
- [53] www.leem.org
 (Page consultée le 30 Janvier 2015)
- [54] www.sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140001_0001_p000.pdf.
 Les bonnes pratiques de fabrication, n°2014 / 1bis.
 (Page consultée le 02 avril 2015)
- [55] www.vidal.fr
 (Pages consultée le 02 mai 2015)



Serment de Galien

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens 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 des 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.

Titre

Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament : application à la conception d'un comprimé à croquer.

Résumé

Développer un médicament, qu'il s'agisse de développer une nouvelle entité chimique ou un générique, consiste à passer du stade initial de l'idée au stade final de la mise sur le marché du médicament. Entre ces deux stades, le parcours, en plus d'être long, risqué et coûteux, nécessite un savoir-faire ainsi que des compétences spécifiques dans différentes disciplines. Cependant, le développement de nouveaux médicaments est indispensable pour le corps médical et le patient.

De ce fait, pour continuer à mettre au point des nouveaux médicaments tout en restant compétitive, l'industrie pharmaceutique a dû s'adapter. Peu à peu, la sous-traitance, jusqu'alors observée dans l'industrie automobile ou aéronautique a fait son apparition dans l'univers de l'industrie pharmaceutique. D'abord marginale, la sous-traitance est aujourd'hui largement admise et bien intégrée. Cette évolution a permis de voir émerger une profession à part entière, les sous-traitants pharmaceutiques. Les laboratoires pharmaceutiques ont aujourd'hui le choix de « faire » ou de « faire-faire » tout ou partie du développement d'un médicament.

Ce travail illustre, par la sous-traitance du développement d'un comprimé à croquer, les différentes étapes du développement galénique d'un médicament générique mais aussi le rôle et les obligations du donneur d'ordre et du sous-traitant au cours de ce développement.

Title

Outsourcing and pharmaceutical development : example of a chewable tablet development

Summary

The development of a complete new drug or a me-too one requires to start from the idea to the market introduction. In between, the process is long, risky, expensive and requires a know-how and specific skills. Nevertheless, development of drugs is essential for medical staff and patients.

In order to develop new drugs while remaining competitive, pharmaceutical laboratories have been adapted, outsourcing very common in aeronautic and automotive industries, have been gradually developed in pharmaceutical industry. Today, outsourcing is well integrated in that industry. Independent pharmaceutical sub-contractors have been emerged. Consequently, at each development step, pharmaceutical laboratories have the choice : "to do" or "to subcontract".

This document illustrates the steps of a development of a chewable tablet by outsourcing. The document also shows responsibilities and obligations of both stakeholders : customer and subcontractor.

Discipline

Pharmacie

Mots clés

- Sous-traitance
- Développement pharmaceutique

- Galénique

Adresse de l'UFR de Pharmacie

U.F.R. des sciences pharmaceutiques
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX