



**HAL**  
open science

**Le processus de veille et de mise en conformité  
réglementaire en laboratoire de contrôle qualité dans un  
contexte de spécifications internationales multiples :  
évolutions des pharmacopées et impacts sur un  
laboratoire**

Mickael Champey

► **To cite this version:**

Mickael Champey. Le processus de veille et de mise en conformité réglementaire en laboratoire de contrôle qualité dans un contexte de spécifications internationales multiples : évolutions des pharmacopées et impacts sur un laboratoire. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02301584

**HAL Id: dumas-02301584**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02301584v1>**

Submitted on 30 Sep 2019

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>  
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

LE PROCESSUS DE VEILLE ET DE MISE EN CONFORMITE REGLEMENTAIRE EN  
LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE DANS UN CONTEXTE DE SPECIFICATIONS  
INTERNATIONALES MULTIPLES : EVOLUTIONS DES PHARMACOPEES ET IMPACTS  
SUR UN LABORATOIRE.

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Mickaël CHAMPEY

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme RAVELET Corinne (Maître de Conférences à L'UFR de Pharmacie de Grenoble)

Membres :

Mme GROSSET Catherine (Directeur de thèse) (Pharmacien, Maître de Conférences émérite  
à L'UFR de Pharmacie de Grenoble)

Mr. CHEVAILLIER Damien (Ingénieur, Responsable support analytique projets,  
compliance et réglementaire)

Mr RIGAUX Geoffroy (Pharmacien Industriel, Responsable assurance qualité produit)

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises  
dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :  
**Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2018 - 2019**

**ENSEIGNANTS – ENSEIGNANTS/CHERCHEURS  
HDR et ou Pharmaciens**

Statut	Nom	Prénom	Laboratoire	Pharmacien	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheREx	oui	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheEMAS	oui	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	oui	oui
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheEMAS	oui	non
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	oui	non
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheEMAS	oui	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	non	oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	oui	non
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR CNRS 5063	oui	non
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823	non	non
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR CEA E3	oui	oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	non	non
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	non	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	oui	oui
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	-	oui	oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	oui	non
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx	non	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT		non	oui
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF Emérite	DELETRAZ- DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	oui	oui
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	oui	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042	non	oui

MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	non	non
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
PRAG	GAUCHARD	PIERRE- ALEXIS	-	non	non
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR CEA CNRS 5075 HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	non	oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	non	non
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	oui	oui
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
MCF	HININGER- FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	oui	non
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	non	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	non	non
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	oui	non
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	non	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	non	oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553	non	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525 ThEMAS	oui	non
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	non	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
PU	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maitre de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR**: Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI**: Unit of Virus Host Cell Interactions

# Remerciements

*Dans cette thèse, j'aimerais débiter par des remerciements à toutes les personnes qui m'ont accompagné et soutenu avant, pendant et après mes études.*

*Je souhaite remercier tout d'abord Corinne RAVELET, Maître de conférences de l'UFR de Pharmacie à l'Université Grenoble Alpes, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.*

*Je tiens à remercier plus particulièrement Mme GROSSET Catherine, Maître de conférences Emérite de l'UFR de Pharmacie à l'Université Grenoble Alpes, qui m'a encadré lors de la rédaction de cette thèse, mais aussi lors de mes années à l'université, notamment dans mon choix d'orientation professionnelle. Je la remercie pour sa patience, sa disponibilité ainsi que pour ses conseils précieux sur la rédaction de ce document.*

*Je voudrais aussi remercier Damien CHEVAILLIER, mon maître d'apprentissage, tout d'abord pour m'avoir accueilli et pris en charge dans son service mais aussi pour son écoute, sa disponibilité et sa formation tout au long de l'alternance. La grande pédagogie dont il a fait preuve a pu me permettre de comprendre des sujets dont l'expertise me manquait. Merci aussi pour ton suivi bien après la fin de mon apprentissage.*

*Merci à Geoffroy RIGAUX, qui m'a permis de réaliser ma première expérience professionnelle et qui a su m'accorder sa confiance et faire évoluer mes connaissances et compétences.*

*Je souhaite remercier ma mère qui, la première, m'a encouragé à suivre ma voie et mes rêves, qui m'a soutenu et aimé de la meilleure des manières. Son soutien a été indispensable dans la vie mais aussi dans le choix de réaliser des études longues.*

*Un énorme merci au Paco, qui m'a élevé comme son fils, et qui est présent jour après jour dans ma vie.*

*A toi papa, qui de là-haut est présent, plus que jamais...*

*A mes frères et sœurs, loin dans la distance mais toujours proches et soudés dans les moments heureux et malheureux.*

*Merci à mes grands-parents pour leur amour et leur présence. Leur expérience m'a toujours été précieuse et l'est encore aujourd'hui.*

*Merci aux sages-femmes qui, malgré mon changement d'orientation, sont restées présentes et disponibles toutes ces années et celles à venir.*

*Merci aux Pharmas, qui m'ont permis de passer de supers années d'études, malgré mon grand âge et mes ronchonnements.*

*Un merci tout particulier à la « coloc du meilet », qui m'a permis de me sentir un peu plus chez moi et j'espère vraiment les revoir dans ma vie future.*



*Un merci tout particulier à mes témoins, Bérengère, Brieux et Sébastien qui m'ont accompagné dans un moment fort de ma vie, et qui m'ont apporté la joie simple d'être entourés de bons copains.*

*Merci aux personnes qui m'ont accompagné lors de mon année d'alternance, pendant laquelle j'ai pris connaissance du service de contrôle qualité ainsi que du service de veille réglementaire : François MARTIN, Perrine LISMOR, Céline HAMON, Mylène GARNIER, Laurent MONNEAUX, Edouard BURTET, Alexandra IMBERT et toutes les personnes qui ont su se rendre disponibles pour répondre à mes questions et qui m'ont apporté leur expertise.*

*Je finirais par toi Camille, ma Camou, mon amour, que je peux appeler aujourd'hui ma femme. Je ne pourrais jamais te remercier assez pour ce que tu as fait et ce que tu es pour moi. La prochaine étape de notre vie nous attend, ensemble, et je ne doute pas qu'elle sera remplie de bonheur. Je t'aime.*

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des figures et tableaux</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>I. Les pharmacopées</b> .....	<b>14</b>
<b>I. 1. Histoire des pharmacopées</b> .....	<b>15</b>
<b>I. 2. Définition de la pharmacopée</b> .....	<b>16</b>
<b>I. 3. Les pharmacopées majeures</b> .....	<b>19</b>
I. 3. 1. Pharmacopée Européenne.....	20
I. 3. 2. Pharmacopée des Etats-Unis ou United States Pharmacopeia and The National Formulary USP-NF.....	21
I. 3. 3. Pharmacopée Chinoise ou Chines Pharmacopoeia (ChP) .....	22
I. 3. 4. Pharmacopée Japonaise ou Japanese Pharmacopoeia (JP) .....	24
I. 3. 5. Pharmacopée Britannique ou British Pharmacopoeia (BP) .....	24
<b>I. 4. Elaboration des pharmacopées et cycle de vie</b> .....	<b>25</b>
I. 4. 1. Pharmacopée Européenne : [16].....	26
L'élaboration et la révision de la Pharmacopée Européenne sont réalisées sous la direction de la Commission Européenne de Pharmacopée (CEP).....	26
I. 4. 2. Pharmacopée des Etats Unis [17].....	27
I. 4. 3. Pharmacopée Britannique [18] .....	28
I. 4. 4. Pharmacopée Chinoise [19] .....	28
I. 4. 5. La Pharmacopée Japonaise [20] .....	29
I. 4. 6. Conclusion sur les 5 grandes pharmacopées .....	31
<b>I. 5. Harmonisation des pharmacopées</b> .....	<b>33</b>
I. 5. 1. Généralités .....	33
I. 5. 2. Procédure d'harmonisation des pharmacopées .....	35
<b>I. 6. Cas des autres pharmacopées`</b> .....	<b>38</b>
<b>I. 7. Pharmacopées et contrôle qualité</b> .....	<b>39</b>
<b>II. La veille réglementaire dans l'industrie pharmaceutique</b> .....	<b>41</b>
<b>II. 1. Généralités sur la veille réglementaire</b> .....	<b>42</b>
II. 1. 1. Définitions et objectifs de la veille réglementaire .....	42
II. 1. 2. Comment trouver l'information .....	45
II. 1. 3. Les acteurs de la veille réglementaire pharmaceutique .....	49
II. 1. 4. Encadrement juridique de la veille réglementaire dans l'industrie pharmaceutique ..	51
<b>II. 2. La veille réglementaire pharmaceutique appliquée aux pharmacopées</b> .....	<b>52</b>
II. 2. 1. Généralités .....	52
II. 2. 2. Problématiques .....	52
II. 2. 3. Perspectives .....	53

<b>II. 3. Proposition d'application de l'analyse d'une nouvelle publication d'une pharmacopée</b>	<b>53</b>
II. 3. 1. Veille d'un laboratoire de contrôle qualité	53
II. 3. 2. Organisation de la veille réglementaire au laboratoire de contrôle qualité	54
II. 3. 3. Les outils de mise en conformité au laboratoire de contrôle qualité	56
II. 3. 4. Mise en place et suivi des plans d'action	60
II. 3. 5. Outils de suivi des actions	63
II. 3. 6. Proposition de procédure de traitement des pharmacopées dans une industrie pharmaceutique particulière	63
<b>II. 4. Difficultés rencontrées et impacts pour rentrer en conformité avec les exigences réglementaires des pharmacopées</b>	<b>67</b>
II. 4. 1 Difficultés et impacts rencontrés pour rentrer en conformité avec les spécifications liées aux exigences de stabilité des produits	68
II. 4. 2. Non faisabilité de la méthode pharmacopée	70
II. 4. 3. Impact sur la sécurité du patient	71
II. 4. 4. Impact économique	71
II. 4. 5. Impact sur la gestion des contrôles du dossier d'AMM	73
<b>III. Exemple de l'application d'une mise à jour d'une monographie de la Pharmacopée Britannique 2017 dans un grand groupe pharmaceutique – Cas des sous-traitants</b>	<b>74</b>
<b>III. 1. Exemple de démarche de mise à jour d'une monographie de la BP 2017</b>	<b>75</b>
III. 1. 1. Analyse des nouveaux textes et impacts	76
III. 1. 2. Gestion des écarts et plans d'action	79
3) Dosage :	81
III. 1. 3. Cas des substances apparentées	82
III. 1. 4. Propositions aux autorités réglementaires	86
III. 1. 5. Suivi des actions	87
<b>III. 2. Cas des sous-traitants de l'industrie pharmaceutique</b>	<b>89</b>
III. 3. 1. Présentation et problématique	89
III. 3. 2. Organisation de la veille réglementaire	90
<b>CONCLUSION</b>	<b>93</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>96</b>
<b>Annexes</b>	<b>103</b>

# Liste des abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**BP** : British Pharmacopoeia  
**BPC** : British Pharmacopoeia Commission  
**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication  
**CAPA** : Actions Correctives et Actions Préventives  
**CEP** : Commission Européenne de la Pharmacopée  
**CFDA** : China Food and Drug Administration  
**ChP** : China Pharmacopoeia  
**CPG** : Chromatographie Phase Gazeuse  
**CRC** : Centre de recherche sur les Risques et les Crises  
**CTD** : Commun Technical Document  
**DMAIC** : Define, Measure, Analyse, Improuve, Control  
**EDQM** : Direction Européenne de la Qualité du Médicament  
**EMA** : Agence Européenne du Médicament  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**GDP** : Groupe de Discussion des Pharmacopées  
**GMP** : Good Manufacturing Practices  
**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography ou chromatographie en phase liquide à haute performance  
**HR** : Humidité Relative  
**ICDRA** : Conférence des Autorités de Règlementation Pharmaceutique de l’OMS  
**ICH** : International Council for Harmonisation  
**MHLW** : Ministry of Heath, Labour and Walfare  
**MHRA** : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency  
**NF** : The National Formulary  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PAFSC** : Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Concil  
**PMDA** : Pharmaceutical and Medical Device Agency  
**PMRJ** : Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan  
**QC** : Quality Control ou Contrôle qualité  
**USP-NF** : United States Pharmacopeia and the Nationael Formulary

# Liste des figures et tableaux

## Liste des figures

- Figure 1** : Processus de révision d'un texte de la pharmacopée (exemple de la Pharmacopée Européenne) page 31
- Figure 2** : Sous-processus essentiels du dispositif de l'évaluation de la conformité réglementaire page 44
- Figure 3** : Chronologie des étapes de la *review* d'un texte page 67
- Figure 4** : Chronologie des étapes de la *review* d'une monographie de la British Pharmacopoeia page 88

## Liste des tableaux

- Tableau 1** : Principales sources d'information de l'industrie pharmaceutique page 47
- Tableau 2** : Principales sources d'information de suivi des pharmacopées page 48
- Tableau 3** : Avantages et inconvénients de l'analyse de GAP page 57
- Tableau 4** : Avantages et inconvénients du DMAIC page 59
- Tableau 5** : Avantages et inconvénients de la mise en conformité totale page 60
- Tableau 6** : Avantages et inconvénients de la mise en conformité par équivalence page 62
- Tableau 7** : Tableau des zones climatiques selon l'OMS page 68
- Tableau 8** : Exemple d'analyse de GAP page 78
- Tableau 9** : Tableau des spécifications des impuretés de la British Pharmacopoeia sur un produit inhalé page 83

# INTRODUCTION

La pharmacie est la science des remèdes et des médicaments et a pour but leur élaboration. Pour transmettre ce savoir au fil des siècles, différents ouvrages ont été rédigés, c'est ce que l'on appelle aujourd'hui les Pharmacopées.

Depuis leur création, les pharmacopées ont pour objectif de guider et d'harmoniser la confection de traitements afin de corriger ou d'apaiser les maux des patients. Celles-ci garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces traitements.

Ces ouvrages répertorient, de nos jours, des centaines de chapitres variant d'une pharmacopée à l'autre. Mais chacune suit la même structure. On pourra donc trouver d'une part, des chapitres généraux traitants les différentes classes pharmaceutiques, ainsi que les méthodes d'analyses pouvant être utilisées, et d'autre part, des monographies qui définissent des standards de qualité pour les matières premières et les préparations entrant dans la composition des médicaments.

Ces textes sont amenés à évoluer en fonction du développement des connaissances scientifiques, mais aussi des différentes politiques sanitaires des pays associés, que ce soit pour de nouveaux traitements, pour la modification de certains déjà existants ou encore pour l'évolution des contrôles.

Le suivi des pharmacopées est aussi devenu une obligation régulée et contrôlée par des instances réglementaires propres. De nos jours, les entreprises du médicament s'internationalisent, multipliant les référentiels et créant ainsi une complexité supplémentaire.

Ces deux problématiques ajoutées l'une à l'autre ont une conséquence directe sur l'industrie pharmaceutique, en termes de difficulté de mise en place et de coût.

L'objectif de cette thèse est, d'une part, de voir comment est générée ou modifiée une pharmacopée, et d'autre part, d'étudier les stratégies possibles de suivi ou de veille afin de rester en conformité avec celles-ci et les conséquences induites sur le contrôle des médicaments.

# PREMIERE PARTIE

## I. Les pharmacopées



## **I. 1. Histoire des pharmacopées**

A la préhistoire, l'homme primitif possédait des connaissances empiriques des remèdes profitant à son peuple. Ces connaissances furent acquises tout d'abord par l'observation du comportement animal. Certains animaux mangeaient ou se frottaient à des végétaux afin d'apaiser leurs maux. Ensuite, par l'expérience, la transmission de ce savoir devint orale, mais la médecine primitive restait le plus souvent observée de manière mystique. Les secrets des remèdes étaient ainsi peu partagés et gardés précieusement par les êtres divins, les chamans ou les sorciers [1]. Si ceux-ci s'éteignaient sans avoir transmis leurs connaissances, elles étaient à jamais perdues.

Les premières pharmacopées connues viennent de Chine et de Mésopotamie.

En Chine, le PEN TSAKO KING, traité de phytothérapie, datant d'environ 2800 ans avant JC, regroupait un ensemble de traitements à base de plantes, mais aussi d'origine minérale ou animale [2].

En Mésopotamie, la connaissance des effets médicaux des plantes était transmise sous la forme de tablettes cunéiformes gravées. A Nippour, près de 10 000 de ces tablettes, datant de 2100 ans avant JC, ont été retrouvées.

Plus tard, d'autres grandes civilisations et empires ont, eux aussi, écrit et transmis ce savoir dans la pierre, le marbre, le papyrus ou le papier.

Les premiers « codex » en tant que tels sont apparus après la chute de l'empire romain [1]. Les moines, voulant garder le savoir qui se perdait avec la chute de l'empire, recueillirent des informations et les compilèrent dans leurs monastères. Ces textes seront repris avec l'émergence de la civilisation arabe qui les enrichira. De nouveaux produits chimiques

purent être isolés par le développement de techniques extractives. Ce fut le cas pour l'alcool, grâce à l'alambic, et le sucre. Ces nouveaux produits permirent l'apparition de nouvelles formes galéniques qui furent inscrites dans les codex.

On voit donc que la pharmacopée proprement dite a été, avant tout, un ouvrage contenant un recueil succinct de drogues animales, végétales et minérales. Les effets et propriétés de chacune d'elles n'étaient connus que d'une manière empirique. Cette transmission orale, puis écrite, a évolué en fonction des découvertes et des partages entre civilisations. Elle n'a cessé d'être un pilier du savoir et a perduré malgré des périodes de régression.

*« Il n'appartient pas à une génération médicale d'élaborer un Codex qui puisse convenir tout entier et sans modifications à la génération qui suit » (Préface du Codex 1866)*

Cette citation retrouvée dans le codex français de la pharmacopée de 1866 illustre l'aspect évolutif et adaptatif de cette dernière. Cette thèse a pour but de répondre à cet aspect de la pharmacopée qui ne cesse d'évoluer et de s'adapter encore de nos jours.

## **I. 2. Définition de la pharmacopée**

L'étymologie française de « la Pharmacopée » vient du XVI<sup>ème</sup> siècle [4]. Ce mot signifie l'art de préparer les médicaments. Ce terme a été emprunté au Grec pharmakopoïa, « confection de drogues », lui-même composé à partir de pharmakon, « poison, médicament », et poieîn, « faire ».

La pharmacopée est un recueil à caractère officiel et réglementaire des produits autorisés dans un pays ou dans un groupe de pays pour la fabrication et le contrôle des produits à usage pharmaceutique.

Les contenus des pharmacopées sont élaborés de façon à répondre à plusieurs besoins :

- Nécessité d'un texte réglementaire pour cadrer la fabrication des médicaments et des autres composants.
- Répondre aux besoins des services chargés du contrôle de la qualité des médicaments et de leurs constituants.
- Donner une marche à suivre pour les fabricants, afin de respecter un niveau de qualité requis pour un usage pharmaceutique.

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament ou EDQM [3] énonce le fait que la pharmacopée doit garantir la protection de la santé publique par l'élaboration de monographies permettant de réaliser des contrôles garantissant la sécurité des produits de santé. On peut retrouver cette définition dans toutes les principales pharmacopées.

Il existe des pharmacopées nationales ou internationales dont la portée est définie par chaque pays ou association de pays comme pour la Pharmacopée Européenne.

La réglementation sur l'élaboration et le contrôle des médicaments ou des matières premières qui les composent est notamment encadrée par les pharmacopées. Des autorités ont pour objectif d'établir cet encadrement et de contrôler son application. Pour l'Union Européenne, l'EDQM donne un cadre juridique à la pharmacopée [3].

Certains textes donnent un caractère obligatoire au respect des exigences de la Pharmacopée Européenne pour toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et donc de commercialisation sur le territoire des états membres :

- La convention établie en 1964 relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne définit les pouvoirs respectifs des états membres et de l'union Européenne dans la commission européenne de la pharmacopée.
- Les directives européennes 2001/82/CE et 2003/63/CE cadrent l'aspect réglementaire de la pharmacopée par rapport à la fabrication et à la vente des produits à usage pharmaceutique.

Ces textes montrent l'importance du respect des pharmacopées (ici Pharmacopée Européenne ou Ph. Eur) pour la fabrication mais aussi la commercialisation des produits pharmaceutiques.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) exigent aussi une conformité aux pharmacopées. Ainsi dans le chapitre 4 « documentation » des BPF [5], il est demandé de pouvoir documenter les spécifications choisies par rapport aux monographies (si celles-ci sont existantes). Or, le suivi des BPF est obligatoire pour obtenir l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, qui permet à un site de production de pouvoir fabriquer des médicaments et/ou dispositifs médicaux.

L'aspect réglementaire des pharmacopées est aussi inscrit dans l'International Council for Harmonisation ou ICH [6]. Une description de cette structure sera faite dans la partie I. 5. 1. de ce document.

La preuve de référence aux pharmacopées pour les spécifications ainsi que pour les différents contrôles effectués est aussi demandé dans le chapitre 3 du Common Technical Document (CTD) relatif à l'enregistrement des médicaments [7].

Il est possible, pour certaines nouvelles molécules, qu'aucune pharmacopée ne les encadre. Ainsi le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou AMM se doit de fournir les preuves scientifiques nécessaires pour montrer que les spécifications utilisées, ainsi que les analyses effectuées, permettent de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. De plus, toutes les méthodes utilisées doivent être validées et les équipements qualifiés.

Les pharmacopées s'inscrivent donc dans une obligation réglementaire. Leur suivi est indispensable à la fabrication et à la commercialisation des médicaments sur un territoire donné. De plus, il faut respecter les exigences de la pharmacopée du pays où le produit est exporté.

### **I. 3. Les pharmacopées majeures**

Les pharmacopées sont nommées selon leur origine et les pays ou zones géographiques qu'elles représentent. Il en existe donc un certain nombre. Il est nécessaire de pouvoir s'appuyer sur certaines d'entre elles qui possèdent une plus grande zone d'influence. Ces influences sont historiques, géopolitiques ou territoriales. Ainsi ont émergé 4 grandes pharmacopées regroupant la plupart des pays du monde.

- Pharmacopée Européenne
- Pharmacopée des Etats-Unis
- Pharmacopée Chinoise
- Pharmacopée Japonaise

Une cinquième pharmacopée sera étudiée dans cette thèse car son influence est grandissante de par la récente indépendance du royaume-uni vis-à-vis de l'Europe. Il s'agit de la :

- Pharmacopée Britannique (nouvelle pharmacopée majeure)

Il est à noter que les pharmacopées choisies et définies comme majeures dans le cadre de cette thèse le sont sur le critère de l'importance de leur sphère d'influence. Celles-ci peuvent varier en fonction du pays, des entreprises et de leurs relations internationales. De ce fait, la Pharmacopée Brésilienne, bien que possédant une sphère d'influence importante, ne sera pas détaillée dans ce document.

### **I. 3. 1. Pharmacopée Européenne**

- **Description :**

La Pharmacopée Européenne est, avec la Pharmacopée Américaine ou USP, la pharmacopée possédant la plus grande sphère d'influence. Celle-ci s'étend sur toute l'Europe mais aussi dans les autres continents du globe. Cette zone d'influence s'explique par l'impact exercé par le continent européen au niveau commercial, sociétal, historique et réglementaire sur le globe.

Elle est rédigée et structurée sous l'égide du conseil de l'Europe en application de la convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, ratifiée par l'ensemble des pays membres [8]. Cette ratification rend obligatoire son application et prévaut donc sur les pharmacopées nationales des pays concernés [8].

Cette pharmacopée est applicable sur l'ensemble des territoires des pays membres de l'Union Européenne.

- **Contenu :**

La Pharmacopée Européenne contient les monographies des matières premières (substances actives et excipients), les différentes formes galéniques et leur contrôle ainsi que les méthodes d'analyse de référence.

Les normes de la Pharmacopée Européenne figurent dans des monographies générales et spécifiques. La Pharmacopée Européenne contient, depuis peu, des monographies de produits finis (ex : raltegravir comprimés à croquer, sitagliptine comprimés...), ainsi que des préparations pharmaceutiques spécifiques, notamment pour certaines classes thérapeutiques :

- Vaccins à usage humain ou vétérinaire,
- Immunosérums à usage humain ou vétérinaire,
- Diverses préparations biologiques (ex : insuline),
- Préparations radiopharmaceutiques.

### **I. 3. 2. Pharmacopée des Etats-Unis ou United States Pharmacopeia and The National Formulary USP-NF**

- **Description :**

La Pharmacopée des Etats Unis d'Amérique créée en 1820 est une association à but non lucratif, et indépendante de toute autorité réglementaire émanant d'un état ou d'actionnaires [9]. Comme pour la Pharmacopée Européenne, elle est d'importance

mondiale et son suivi est applicable à l'ensemble du territoire américain ainsi qu'au-delà de ses frontières. Le contrôle de sa bonne application est réalisé par la Food and Drug Administration (FDA) [10], qui est l'autorité responsable notamment de la sécurité des produits de santé.

- **Contenu :**

Elle contient, comme la Pharmacopée Européenne, l'ensemble des monographies des matières premières (substances actives et excipients), les différentes formes galéniques et leur contrôle, les méthodes d'analyse de référence ainsi que les différentes spécifications des matières requises. La Pharmacopée Américaine comprend, en plus, des monographies de produit fini ainsi que leurs spécifications [11].

### **I. 3. 3. Pharmacopée Chinoise ou Chines Pharmacopoeia (ChP)**

- **Description :**

Alors que la Chine a été l'une des premières civilisations à posséder une pharmacopée, sa pharmacopée officielle, la Pharmacopée Chinoise ou Chines Pharmacopoeia date seulement de 1950 [12]. Celle-ci est le fruit de la volonté des autorités chinoises de mieux contrôler la médecine traditionnelle et de lui donner une structure réglementaire. Elle a pour objectif d'augmenter son influence au niveau international. Cette pharmacopée est particulièrement connue pour sa partie dite « traditionnelle ». Cette dernière a une approche très différente de celle de la médecine occidentale.

La Pharmacopée Chinoise est en grande évolution et prend de plus en plus de place dans le marché du médicament mondial, notamment au niveau de la sphère asiatique.



- **Contenu :**

La Pharmacopée Chinoise contient, comme pour les autres grandes pharmacopées, des monographies de matières premières et excipients, les différentes formes galéniques et leur contrôle, les méthodes d'analyse de référence ainsi que les différentes spécifications des contrôles physico-chimiques et microbiologiques des matières ou produits. La caractéristique principale de cette pharmacopée est de contenir, en plus de ces différents points, un volume consacré à la médecine traditionnelle chinoise : extraits végétaux et préparations à base de plantes traditionnelles.

Pour s'adapter au marché mondial, l'administration chinoise de l'alimentation et des médicaments ou The China Food and Drug Administration (CFDA) travaille sur le développement de normes et de techniques afin de garantir une plus grande sécurité de la médecine traditionnelle. C'est dans ce sens que le volume consacré à cette médecine a été développé. Ces techniques reposent sur le développement de l'identification, du dosage et de l'analyse de la toxicité des produits inscrits dans ce volume, par la création de nouvelles monographies. Ceci permet notamment aux autorités de santé chinoises de pouvoir contrôler et restreindre l'utilisation de certains composants de la médecine traditionnelle, comme les décoctions de placentas humains.

### **I. 3. 4. Pharmacopée Japonaise ou Japanese Pharmacopoeia (JP)**

- **Description :**

La Pharmacopée Japonaise est un texte essentiel pour assurer obtenir une autorisation de commercialisation d'un médicament sur le territoire japonais. Elle a été publiée pour la première fois en 1886 et est inscrite dans la loi Japonaise, article 41-1 de la loi sur la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux [13].

- **Contenu :**

La Pharmacopée Japonaise, comme la Pharmacopée Européenne, contient l'ensemble des monographies des matières premières (substances actives et excipients), les différentes formes galéniques et leur contrôle, les méthodes d'analyse de référence ainsi que les différentes spécifications des contrôles physico-chimiques et microbiologiques des matières ou produits [14].

### **I. 3. 5. Pharmacopée Britannique ou British Pharmacopoeia (BP)**

- **Description :**

La Pharmacopée Britannique créée en 1864 appuie l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) dans l'établissement de normes qualité pour les substances actives, les excipients, les méthodes analytiques ainsi que les préparations pharmaceutiques du Royaume-Uni [15].

Une particularité de la Pharmacopée Britannique est son adoption nationale mais aussi internationale par l'ancien empire britannique, le Commonwealth. Elle fut adoptée dans plus de 100 pays [15]. Depuis l'annonce du Brexit en 2015, cette pharmacopée se désolidarise peu à peu de la Pharmacopée Européenne et voit son influence augmenter. C'est une « nouvelle » pharmacopée majeure.

- **Contenu :**

Comme pour la Pharmacopée Européenne, la Pharmacopée Britannique contient les monographies des matières premières (substances actives et excipients), les différentes formes galéniques et leur contrôle ainsi que les méthodes d'analyse de référence. Mais en plus des monographies générales et spécifiques, la Pharmacopée Britannique contient des monographies de préparations formulées (sous licence ou non).

Une couronne d'étoile sur les textes de la Pharmacopée Britannique signifie que ceux-ci sont issus de la Pharmacopée Européenne et sont donc identiques à celle-ci. Donc, malgré l'indépendance grandissante de la Pharmacopée Britannique par rapport à la Pharmacopée Européenne, un lien étroit entre ces deux pharmacopées reste visible.

#### **I. 4. Elaboration des pharmacopées et cycle de vie**

Pour l'ensemble des pharmacopées majeures, un schéma d'élaboration doit être suivi. Celui-ci est structurellement le même mais diffère par les délais et les organismes responsables. Les entreprises pharmaceutiques interviennent directement dans ce cycle de vie et y participent en apportant leur expertise.

#### **I. 4. 1. Pharmacopée Européenne : [16]**

L'élaboration et la révision de la Pharmacopée Européenne sont réalisées sous la direction de la Commission Européenne de Pharmacopée (CEP). Celle-ci réalise 3 sessions par an et fixe un programme de travail de rédaction ou de révision de la pharmacopée, pouvant être modifié lors des différentes sessions. Une fois le programme établi, un groupe de travail est formé. Il est composé d'un rapporteur et d'experts du domaine concerné pour chaque monographie qui est à élaborer ou à réviser.

Ce texte est rédigé sous forme de *draft* (projet ou brouillon). Il sera soumis à commentaires aux industriels et groupes indépendants pendant 3 à 6 mois selon les modifications, par l'intermédiaire de la Pharmeuropa, forum de la Pharmacopée Européenne. Celui-ci est disponible en ligne pour les utilisateurs et est le principal support de communication de l'EDQM.

Les autorités nationales de la pharmacopée traitent l'ensemble des commentaires provenant de leur pays et les transmettent sous forme de rapports au secrétariat technique (EPD) de la CEP. Une compilation des commentaires est réalisée au niveau international puis transmise au groupe de travail.

Suite à ces commentaires, un nouveau texte est élaboré. C'est à la CEP d'adopter ou non le texte. Si celui-ci est refusé en l'état, un nouveau processus d'évaluation par les industries pharmaceutiques et groupes indépendants est réalisé jusqu'à l'adoption définitive du texte par la CEP.

La monographie est ensuite publiée sur le site de Pharmeuropa sous forme de *review*, 6 mois avant son application.

#### **I. 4. 2. Pharmacopée des Etats Unis [17]**

L'USP est élaborée par la *US Pharmacopeial Convention*, organisation scientifique à but non lucratif qui va, par l'intermédiaire d'experts internes et externes, définir les standards d'identification, de pureté et de qualité pour les médicaments, les aliments et les compléments alimentaires.

Tous les 5 ans, les priorités et les différentes stratégies à adopter sont discutées par le conseil de la convention. Ces réunions prennent en compte les remarques et observations des industriels.

Les textes sont publiés à raison de six par an, soit une publication tous les 2 mois.

Comme pour la Pharmacopée Européenne, des comités d'experts sont formés afin de piloter les projets. Ces comités d'experts sont eux mêmes guidés par des agents de liaison de la US-FDA mais ne nécessitent pas leur approbation pour le vote des textes finaux. Pendant cette phase, les différents textes revus sont soumis à commentaires avec consultation des industriels. Dans un second temps, ces textes sont approuvés par l'US FDA.

Lorsque l'approbation du texte est effective, le texte est publié dans « *Revision bulletin* » sur le site de l'USP. Le texte est effectif trois mois et demi après.

### **I. 4. 3. Pharmacopée Britannique [18]**

La commission chargée de l'élaboration et des modifications de la Pharmacopée Britannique est la British Pharmacopoeia Commission (BPC) qui est un organisme public consultatif non ministériel, parrainé par le ministère de la Santé Anglaise. La BPC nomme des experts qui peuvent être issus de l'industrie pharmaceutique, du milieu universitaire ou de l'agence de régulation de la médecine et des produits de santé ou Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

La BPC organise habituellement trois réunions par an et édite un rapport annuel pour les organismes consultatifs sur le médicament.

### **I. 4. 4. Pharmacopée Chinoise [19]**

Depuis 1985 une révision de la Pharmacopée Chinoise est réalisée tous les 5 ans. Des compléments officiels peuvent aussi apparaître pour certains ajouts ou modifications urgentes. La manière de procéder est identique pour les compléments et les révisions.

Les industriels et experts indépendants ont un rôle important dans le développement de la Pharmacopée Chinoise. C'est à partir des commentaires et remarques de ces différents interlocuteurs qu'un comité de sélection, sous l'égide de la CFDA, va pouvoir sélectionner les différents textes à modifier ou à ajouter dans la Pharmacopée Chinoise.

Ainsi une liste d'ajouts et/ou de modifications est rédigée par le comité de sélection qui va la transmettre au comité d'experts. Ce dernier a pour rôle d'organiser les actions afin de pouvoir répondre au mieux aux remarques préalablement reçues. Celles-ci vont être

distribuées à différentes structures, comme l'Institut de contrôle des médicaments ou « institute for drug control », les universités chinoises ainsi qu'à des académiciens chinois. Ces structures vont avoir des rôles spécifiques et seront pilotées en interne par des comités de spécialistes.

Un *draft* est mis en ligne pour être soumis à commentaires aux industriels et experts indépendants. Un comité exécutif examine et approuve les *drafts* en prenant en compte les commentaires. Ces derniers peuvent demander une réévaluation du texte par les comités de spécialistes.

L'approbation finale du texte est sous le contrôle direct de la CFDA.

#### **I. 4. 5. La Pharmacopée Japonaise [20]**

La Pharmacopée Japonaise propose une nouvelle édition tous les 10 ans. Des suppléments peuvent aussi être développés lors de ces périodes et sont publiés tous les un à deux ans. L'organisation des éditions et des suppléments est différente.

Pour une nouvelle édition de la Pharmacopée, le ministre de la santé consulte le conseil des affaires pharmaceutiques et de l'hygiène alimentaire appelé Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Concil (PAFSC).

Le ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales ou Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), à l'aide du PAFSC, va réaliser une liste des différentes monographies à réviser ainsi que les ajouts à effectuer. Ces exigences sont transmises au Pharmaceutical and Medical Device Agency (PMDA) qui va coordonner les différents acteurs. Sous l'impulsion de celle-ci, les sujets sont soumis à l'industrie pharmaceutique et aux groupes

d'experts indépendants. Ceux-ci vont proposer de nouveaux textes ou des modifications si nécessaire.

Un « *Industry Draft* » va être élaboré pour chaque monographie ou texte avec l'ensemble des commentaires reçus sur le sujet. Ceux-ci sont transmis au « *Secretariats Draft* » qui va compiler l'ensemble et les transmettre à un comité d'experts de la Pharmacopée Japonaise. Ce dernier va revenir vers les industriels et les indépendants afin d'échanger, sous la forme de questions/réponses, sur les différents « *Industry Draft* ». Suite à cet échange, le comité de la pharmacopée va proposer un « *draft* » soumis à commentaires aux industriels. Un délai de réponse est fixé au préalable et peut varier selon la complexité du texte. Après prise en compte des commentaires, le texte peut être modifié et à nouveau proposé. Le texte final va être, dans un premier temps, soumis au comité de la pharmacopée du PAFSC, puis dans un second temps, à l'approbation du MHLW. L'adoption du nouveau texte et sa publication se fait sous la responsabilité du MHLW.

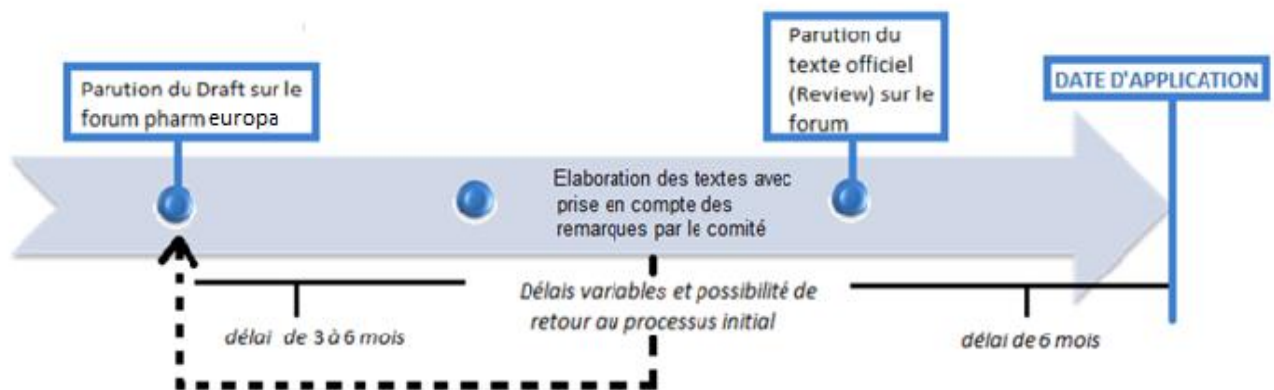
En ce qui concerne les suppléments, c'est la société des sciences et des réglementations des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux du Japon, ou « Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan » (PMRJ) qui va les publier au fur et à mesure des propositions de textes dans le forum de la Pharmacopée Japonaise. Ces suppléments sont présentés sous forme de *draft* et seront soumis à commentaires pendant un mois. Comme pour une nouvelle édition, c'est le comité de la pharmacopée qui va approuver le texte final, son adoption et sa publication étant réalisées par le MHLW [21].



#### I. 4. 6. Conclusion sur les 5 grandes pharmacopées

Ces différentes pharmacopées ont chacune leurs particularités concernant leur contenu et leur rythme de parution. Elles sont traitées par des instances différentes, qu'elles soient dépendantes ou indépendantes de l'état. Malgré ces différences notables, ces pharmacopées suivent un schéma général de publication commun. Chaque monographie ou chapitre général qui doit être modifié est d'abord rédigé sous la forme d'un *draft*, texte encore modifiable et soumis à commentaires. Ce *draft*, après acquisition des différents commentaires et remarques donnera lieu à un texte définitif ou « *review* » qui sera publié avant son application pour une prise de connaissance et pour permettre un délai de mise en conformité par les entreprises.

La figure 1 représente ce processus. Les délais inscrits sont, pour exemple, ceux de la Pharmacopée Européenne :



**Figure 1 : Processus de révision d'un texte de la pharmacopée (exemple de la Pharmacopée Européenne)**

Il est important de noter que chaque pharmacopée est élaborée en collaboration avec les industries pharmaceutiques. Les remarques et commentaires proposés par les industriels doivent donc être pertinents du point de vue scientifique et industriel. Dans cet objectif, il est nécessaire pour les entreprises de se donner des moyens humains, matériels et structurels nécessaires à ces démarches.

La gestion des parutions des pharmacopées montre aussi un point essentiel qui est l'existence de deux types de textes : les Projets « *drafts* » et les Revues « *reviews* ».

- **Les *drafts* :**

Un *draft* est une proposition de texte rédigée par les pharmacopées à la suite de remarques reçues au préalable. C'est une proposition de modification d'un texte existant dans la pharmacopée (ajouts, suppressions ou modifications de certaines parties) qui est soumise à commentaires. Contrairement à la *review* qui concerne un texte qui va être publié tel quel, le *draft* peut encore subir des modifications suite aux commentaires des utilisateurs du document qui sont les industries pharmaceutiques ou des groupes d'experts indépendants.

Cela permet une évaluation des textes avant leur rédaction finale, ce qui donne la possibilité de réaliser des tests de faisabilité en amont, si nécessaire.

- **Les *reviews* :**

Une *review* est un texte publié par les organismes responsables des différentes pharmacopées. Ce texte incorpore les changements qui vont être effectués dans la prochaine pharmacopée, et qui seront applicables au terme du délai donné par l'organisme responsable de sa parution. Contrairement aux *drafts*, ces textes ne sont plus soumis à commentaires. Les

industriels ne pourront donc plus demander de modifications jusqu'à la parution du texte. Toute modification nécessitera une révision du texte après sa parution.

La figure 1 montre qu'un délai de 6 mois (pouvant varier selon la pharmacopée concernée) est laissé aux entreprises entre la parution d'un texte et son application. Ces délais sont prévus pour permettre aux industriels de réaliser les évaluations et les changements nécessaires afin d'être conformes à la date de parution du texte.

Il est donc possible de voir les différentes réactions que peut adopter l'industrie pharmaceutique face à un écart à la pharmacopée. Le texte en *draft* pourra encore être modifié par les instances réglementaires avant sa mise en application, alors qu'une *review* nécessitera une adaptation de l'industriel car le texte ne pourra être modifié avant son application.

## **I. 5. Harmonisation des pharmacopées**

### **I. 5. 1. Généralités**

Dans un contexte de mondialisation et d'internationalisation des entreprises, la diversité des réglementations à appliquer pour un médicament donné, en fonction du nombre de pays où il est commercialisé, peut devenir très importante. L'industriel devra donc répondre à autant d'aspects réglementaires qu'il aura de clients différents et cela pourra mener à une multiplication des contrôles. Ce défi a engendré des discussions entre les différentes instances réglementaires afin de pouvoir développer des normes de qualité

communes au niveau mondial et garantir la sécurité, l'efficacité, la liberté de circulation et l'enregistrement des produits pharmaceutiques.

C'est dans ce but qu'ont été menés des travaux d'harmonisation de la réglementation. D'une part, un groupe de discussion des Pharmacopées (GDP) dirigé par le Conseil International e sur l'Harmonisation (ICH) a été créé. D'autre part, une Pharmacopée Universelle a été élaborée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

- **ICH** : le Conseil International e sur l'Harmonisation ou International Council on Harmonisation (ICH) a pour origine la Conférence des Autorités de réglementation pharmaceutique de l'OMS (ICDRA) créée à Paris en 1989 [22]. Cette conférence a fait ressortir la nécessité de posséder une instance commune de réglementation qui regrouperait les instances réglementaires et les industries pharmaceutiques. C'est ainsi que l'ICH fut créée en 1990 [23]. Par la suite, le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) a été fondé en juin 2010 pour proposer et constituer une harmonisation des principales pharmacopées.

- **OMS** : l'Organisation Mondiale de la Santé ou OMS a été fondée en 1945 (constitution élaborée en 1948), au moment de la création des Nations Unis à la suite du second conflit mondial [24]. Cette organisation comprend une grande majorité des pays du globe. Il est à noter que, bien que l'OMS soit plus connu pour son aspect de coordination des actions de soins médicaux, une part de l'organisation s'intéresse aussi au respect de la qualité des médicaments. L'Article 2 de sa constitution [25] lui assigne l'élaboration de normes internationales et plus précisément «de développer, établir et encourager l'adoption de normes internationales concernant les aliments, les produits biologiques,

pharmaceutiques et similaires ». C'est dans ce sens qu'a été créée en 1951 la première édition d'une Pharmacopée Internationale. Comme pour les autres pharmacopées, cet ouvrage est un recueil de normes de qualité et de méthodes pour le contrôle des matières premières, qu'elles soient d'origine chimique, végétale ou minérale. Il a pour objectif de donner un cadre commun de référence pour aider à l'élaboration de traitements et à la fixation de normes pour les pays qui ne possèdent pas leur propre pharmacopée. De plus, les techniques d'analyse décrites sont peu coûteuses et facilement réalisables. Le 4<sup>ème</sup> volume de la 3<sup>ème</sup> édition comprend 24 monographies de matières premières et 39 monographies de produits finis [26]. Cependant cette pharmacopée est peu utilisée dans les pays développés.

### **I. 5. 2. Procédure d'harmonisation des pharmacopées**

Il existe deux types d'harmonisation : une harmonisation prospective qui élabore de nouvelles monographies ou de nouveaux chapitres, et une harmonisation rétrospective qui harmonise les textes déjà existants.

Chaque procédure d'harmonisation suit les cinq étapes suivantes [27] :

- **Etape 1, identification :**

Les industriels et les instances réglementaires émettent des remarques pour demander l'ajout ou la modification de certains textes qui doivent être soumis à une harmonisation. Le GDP va sélectionner ces remarques et, pour chaque sujet, désigner une pharmacopée coordinatrice. Le travail sera réparti de façon équilibrée entre les trois pharmacopées qui participent au GDP. Il s'agit de la Pharmacopée Européenne, de la Pharmacopée Américaine et de la Pharmacopée Japonaise.

- **Etape 2, investigation :**

La pharmacopée coordinatrice rassemble les informations des trois pharmacopées concernant les spécifications, la qualité ainsi que les méthodes d'analyse. Avec l'aide des deux autres pharmacopées, elle rédige un projet de texte. Celui-ci sera accompagné de données scientifiques et de commentaires pour chacune des méthodes et spécifications établies dans le texte élaboré.

Ce projet de texte, qu'il soit une monographie ou un texte général, est ensuite envoyé aux secrétariats des différentes pharmacopées.

- **Etape 3, examen par les comités/groupes d'experts :**

Chaque pharmacopée sélectionne un comité d'experts qui évalue le projet de texte et soumet ses commentaires dans un délai de 4 à 6 mois. Une fois l'ensemble des remarques reçues, la pharmacopée coordinatrice va prendre en compte les remarques et rédiger une proposition d'harmonisation.

- **Etape 4, enquête publique officielle :**

Chaque pharmacopée est en charge de la communication de cette proposition. Comme pour la publication d'une révision ou d'un nouveau texte, les industriels et les groupes de travail indépendants ont un délai de 6 mois pour soumettre leurs commentaires. Les différentes pharmacopées analysent les commentaires reçus et rédigent une synthèse transmise à la pharmacopée coordinatrice. Celle-ci prend en compte ces synthèses et prépare un projet de texte harmonisé.

- **Etape 5, consensus :**

Il est établi qu'un délai de 4 mois est donné aux différentes pharmacopées pour se mettre d'accord sur le projet de texte harmonisé. Si aucun accord n'est possible, une version révisée

peut être élaborée si les remarques soumises par les différentes pharmacopées sont pertinentes. Le texte est ensuite adopté et diffusé par les différentes instances responsables.

- **Indications sur l'harmonisation des textes :**

Les textes harmonisés ont un marquage spécifique, pour une plus grande clarté pour les utilisateurs :

La présence de losanges noirs a pour but de signaler des éléments non harmonisés, et des losanges blancs signalent des exigences locales. Si il existe des différences, malgré le processus d'harmonisation, elle doivent être aussi retrouvées dans la page de garde, signée par le GDP.

Cette harmonisation est accompagnée tout au long du processus par un groupe de travail entre l'ICH et le GDP. Celui-ci permet de centraliser les démarches afin d'éviter toute redondance dans les chapitres ou monographies harmonisés. C'est ce groupe de travail issu de l'ICH qui va permettre une acceptation interrégionale du texte via les Guideline de l'ICH Q4B [28].

Pour chaque texte (monographie ou chapitre général), une annexe spécifique au guideline Q4B est préparée pour publication et mise en application par chaque autorité régionale.

- **Addition ou révision d'une exigence locale :**

Si une pharmacopée juge devoir ajouter une spécification dite « exigence locale », elle peut émettre une demande au GDP. Celle-ci doit être justifiée et confirmée par le GDP. Elle s'inscrira ensuite dans la page de garde du texte concerné.

En conclusion, les différentes instances, regroupant les instances réglementaires et les industries pharmaceutiques, ont une volonté forte d'avoir une réglementation commune pour les échanges. Cependant, des différences persistent et le travail d'harmonisation est long. Le suivi et la participation à ces travaux sont des enjeux importants pour l'industrie pharmaceutique actuelle.

## **I. 6. Cas des autres pharmacopées`**

Les pharmacopées majeures couvrent la majorité du globe, mais il existe encore des exceptions. Des pharmacopées nationales peuvent être demandées par certains pays. D'autres émergent pour avoir une place de plus en plus importante dans l'organisation mondiale, comme la Pharmacopée Africaine ou Brésilienne.

Dans certains cas, les autorités nationales demandent le suivi de plusieurs pharmacopées sur un même produit. C'est le cas du Canada [29].

Le Canada possède des instances de réglementation propre, mais comme beaucoup de pays, ne possède pas sa propre pharmacopée. Pour fixer des normes de contrôle des médicaments afin de garantir leur sécurité et leur efficacité, les autorités canadiennes s'appuient sur quatre des pharmacopées majeures : l'USP, la Pharmacopée Européenne, la Pharmacopée Japonaise et la Pharmacopée Britannique. Chaque produit commercialisé sur le sol canadien doit donc être conforme à une ou plusieurs de ces pharmacopées, en fonction de la demande des autorités canadiennes. Ceci peut engendrer des conflits entre les spécifications demandées par ces différentes pharmacopées. Si les autorités canadiennes n'ont pas pris en compte ces conflits, ce sera à l'industriel d'argumenter sa position sur la pharmacopée suivie



et les contrôles qu'il réalise pour des substances pharmaceutiques destinées au marché canadien.

## **I. 7. Pharmacopées et contrôle qualité**

Le suivi des pharmacopées est indispensable pour pouvoir fabriquer ou commercialiser un produit pharmaceutique. Leur évolution est constante et, même si la mondialisation impose de plus en plus une harmonisation globale, les différences entre elles persistent.

Leur non-respect peut avoir de lourdes conséquences économiques, industrielles ou morales. Ce dernier point est en contradiction avec l'objectif principal des pharmacopées qui est de préserver la sécurité et l'efficacité des traitements confectionnés par l'industrie pharmaceutique. Cet objectif est réalisé notamment dans les différents contrôles effectués durant tout le cycle de vie d'un médicament. Ceux-ci sont effectués par le laboratoire de contrôle qualité de l'entreprise dont l'action principale est de garantir une libération de produits sûrs et efficaces.

Chaque spécialité pharmaceutique présente un ensemble de contrôles qui doivent être appliqués et qui peuvent varier selon le dosage, la forme pharmaceutique ou la destination. Ces contrôles sont soumis aux modifications apportées aux textes les concernant, que ce soit les chapitres généraux ou les monographies. Or, les pharmacopées étant en constante évolution, il est indispensable de pouvoir adapter les différents contrôles et spécifications en temps et en heure afin de respecter les délais imposés.

Le laboratoire de contrôle qualité d'un site d'industrie pharmaceutique est donc directement soumis à ces modifications. L'observation de ces changements et l'organisation des actions à mener est un objectif de plus en plus important pour ce service. En plus de cette adaptation, un rôle majeur est donné aux entreprises pharmaceutiques qui doivent participer à l'élaboration des pharmacopées nationales, internationales et à leur harmonisation. Pour cela, une activité de veille réglementaire est nécessaire dans les différents laboratoires et notamment dans les services de contrôle qualité. Ce point sera développé dans la seconde partie de cette thèse.

## SECONDE PARTIE

### II. La veille réglementaire dans l'industrie pharmaceutique

## **II. 1. Généralités sur la veille réglementaire**

### **II. 1. 1. Définitions et objectifs de la veille réglementaire**

L'information, les échanges, la communication sont de plus en plus accessibles et rapides du fait des développements technologiques récents et des effets de la mondialisation. Il est possible, de nos jours, d'avoir accès en temps réel au développement et à la parution de documents grâce à des outils de télécommunication. Cette rapidité nécessite une adaptation des entreprises pour pouvoir garder une réactivité adéquate.

Pour cela, les entreprises, qu'elles soient pharmaceutiques ou non, ont créé des stratégies de veille. La veille permet de collecter de manière rapide et complète les informations concernant la réglementation afin de pouvoir les analyser et y répondre au mieux [30].

- **Définitions de la veille réglementaire :**

Il est possible de trouver plusieurs définitions de la veille réglementaire :

- La première est donnée par Serge Cacaly [31] : « Processus dynamique et continu faisant l'objet d'une mise à disposition personnalisée et périodique de données ou d'informations, traitées selon une finalité propre au destinataire et faisant appel à une expertise en rapport avec le sujet ou la nature de l'information collectée. ».

- L'association française de normalisation ou AFNOR la définit comme [32] : « Activité continue et en grande partie itérative (qui est répétée fréquemment) visant à une surveillance active de l'environnement technologique, commerciale, etc. pour en anticiper les évolutions. ».

Ces définitions soulignent les termes de « processus dynamique », « continu », « évolution » et surtout « surveillance active ».

La veille réglementaire s'inscrit dans cette démarche de surveillance des textes législatifs, réglementaires et juridiques. Il est à noter que certains auteurs comme Seolin Ha [33] réalisent une distinction entre ces trois termes, en accord avec leur définition propre :

- **La veille législative** est une veille qui suit les textes à caractère obligatoire. Ces textes sont inscrits dans la loi du pays concerné et ne souffrent souvent pas d'exceptions.
- **La veille réglementaire** serait la veille des textes dits facultatifs. Cependant, ils ne sont pas à traiter comme des textes secondaires mais comme des textes pouvant garantir de meilleurs résultats économiques, industriels ou sécuritaires.
- **La veille juridique** est une veille générale, qui comprend la veille législative et la veille réglementaire. Elle correspondrait à ce qui est appelé veille réglementaire dans le langage courant car elle regroupe les textes obligatoires et facultatifs.

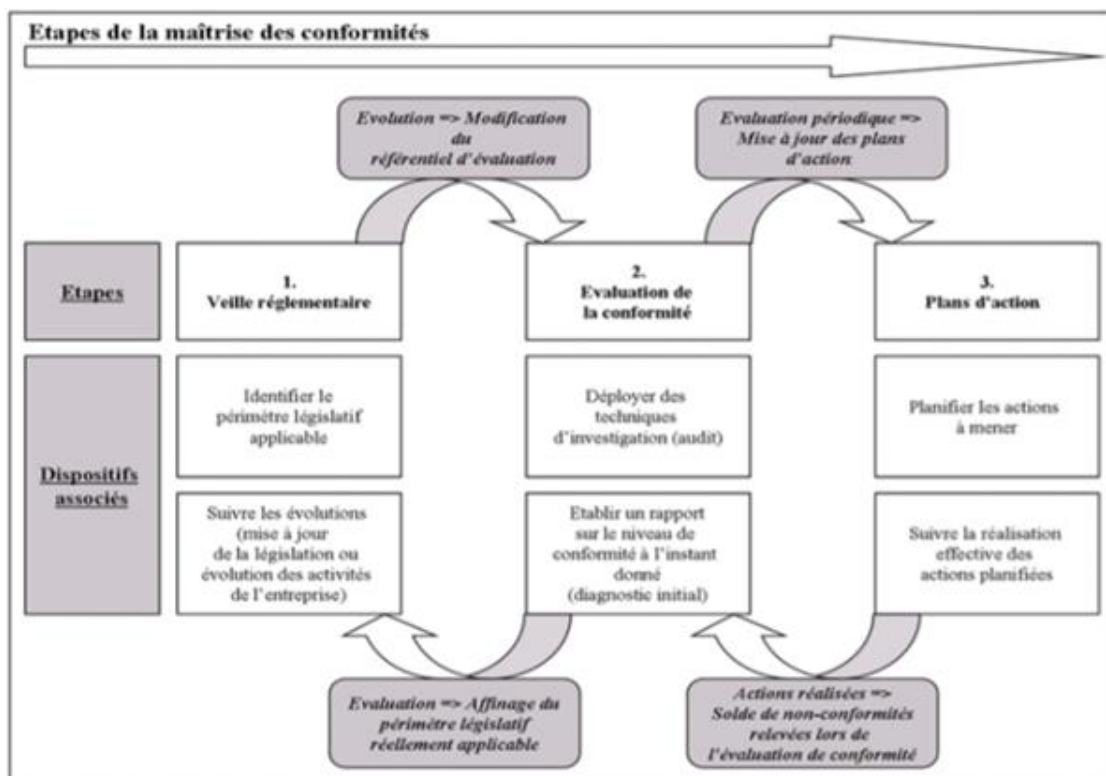
Pour une meilleure cohérence avec les informations générales retrouvées chez différents auteurs et une meilleure compréhension, la veille réglementaire regroupera, dans ce document, l'ensemble de ces termes.

- **Objectifs :**

L'objectif principal de la veille réglementaire est de garantir la conformité de ce qui est fait par rapport à ce qui doit être fait. Cela rejoint un grand principe du management de

la qualité « Je dis ce que je fais, j'écris ce que je viens de dire et je fais ce qui est écrit » [34]. La veille réglementaire s'inscrit donc dans cette démarche et permet à une entreprise d'être en conformité, dans les temps, avec l'ensemble des exigences réglementaires auxquelles elle est soumise.

Une description des différentes étapes de vérification de cette conformité a été proposée dans une étude quantitative « Conformité et certification » élaborée entre une société privée PREVENTO, une école d'ingénieur MINES PARITECH, un Centre de recherche sur les Risques et les Crises (CRC) et encadrée par l'AFNOR [35]. L'objectif de cette étude était de faire un bilan des pratiques des entreprises sur leur maîtrise de la conformité afin d'obtenir un modèle commun. Le modèle proposé peut être résumé par le schéma suivant :



*Figure 2 : Sous-processus essentiels du dispositif de l'évaluation de la conformité réglementaire [35]*

On voit sur ce schéma que la veille réglementaire fait partie intégrante du processus de la maîtrise de la conformité. Elle en est la première étape. Les étapes qui la succèdent seront détaillées dans la partie « **Les outils de mise en conformité au laboratoire de contrôle qualité** » de ce document. Dans cette thèse, la veille réglementaire comprend les étapes d'évaluation de la conformité puis de mise en place des plans d'actions.

De par ses différentes définitions et ses objectifs, il est possible d'appliquer la veille réglementaire à toute entité, pharmaceutique ou non, qui a la nécessité de respecter des normes et/ou réglementations afin de pouvoir commercialiser un produit. La veille réglementaire pharmaceutique partage donc une structure commune avec les autres veilles réglementaires. Celle-ci est indispensable et va se heurter à plusieurs difficultés pour sa mise en place efficace par les entreprises.

## **II. 1. 2. Comment trouver l'information**

Une des problématiques essentielles dans la veille réglementaire est d'avoir des informations fiables et officielles dès leur diffusion. Or, les informations peuvent provenir de sources très diverses et de fiabilité variable.

Il est possible de les définir selon trois paramètres :

- 1) **L'actualité de l'information ou la limite de la diffusion de l'information en « temps réel »** : le défi, pour la personne chargée de la veille, est d'avoir l'information dans un délai très court. Or, le temps de traitement et de recherche de l'information peut être long. Ce point est donc à prendre en compte dans les étapes de mise en conformité afin de respecter les délais fixés au préalable.

- 2) **La quantité d'information à traiter** : le veilleur doit acquérir l'ensemble des informations, sachant que le nombre de sources est très important et les supports divers. Il est donc fortement probable, que sans sélection préalable, le veilleur soit dépassé par le nombre d'informations à traiter et risque d'en oublier.
- 3) **La véracité et la fiabilité des sources** : la fiabilité des sources, la réputation de l'auteur, l'objectivité, l'exactitude et l'actualité de l'information sont des données à vérifier avant traitement. La Pharmacie appartenant au domaine des sciences, la source dont est extrait le texte doit donc posséder une rigueur et une exigence scientifique appropriées. Le plus sûr est d'utiliser des sources dites « officielles » comme celles provenant des autorités réglementaires et des revues scientifiques.

Il est donc indispensable, avant de réaliser tout acte de veille, d'avoir une organisation préétablie. Ainsi, une entreprise pharmaceutique va traiter les informations qui la concernent spécifiquement.

Le tableau 1 ci- après liste, à titre indicatif, les différentes sources d'information de l'industrie pharmaceutique pouvant être utilisées par la veille réglementaire.

Nom	Contenu	Pays concernés	Site
ANSM (Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments)	Recommandations et bonnes pratiques	France	<a href="http://ansm.sante.fr">http://ansm.sante.fr</a>
CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)	Publications concernant les missions de coordination du CIOMS	International	<a href="http://www.cioms.ch">http://www.cioms.ch</a>
CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human)	Avis relatifs à l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament dans les États membres	Europe	<a href="http://www.hma.eu/cmdh.html">http://www.hma.eu/cmdh.html</a>



<b>Commission Européenne</b>	Actualités concernant le processus de décision entre les institutions européennes	Europe	<a href="http://ec.europa.eu/entreprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/index_en.htm">http://ec.europa.eu/entreprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/index_en.htm</a>
<b>EMA</b> (European Medicines Agency)	Guidelines1 émis par l'agence et communiqués de presse	Europe	<a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>
<b>FDA</b> (US Food and Drug Administration)	Guidelines émises par l'agence et communiqués de presse	États-Unis	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/default.htm">http://www.fda.gov/Drugs/default.htm</a>
<b>HAS</b> (Haute autorité de Santé)	Avis de transparence émis par le Comité	France	<a href="http://www.has-sante.fr">http://www.has-sante.fr</a>
<b>ICH</b> (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	Directives harmonisées des agences européenne, américaine et japonaise	International	<a href="http://www.ich.org">http://www.ich.org</a>
<b>NIH</b> (National Institute of Health)	Communiqués de presse et publications de l'agence	États-Unis	<a href="http://www.nih.gov">http://www.nih.gov</a>
<b>OECD</b> (Organisation for Economic Co-operation and Development)	Articles d'actualité sur la politique de santé publique et l'économie de la santé	International	<a href="http://www.oecd.org/topic/0,3373,en_2649_37407_1_1_1_1_37407,00.html">http://www.oecd.org/topic/0,3373,en_2649_37407_1_1_1_1_37407,00.html</a>
<b>US GAO</b> (US Government Accountability Office)	Rapports du gouvernement américain	États-Unis	<a href="http://www.gao.gov">http://www.gao.gov</a>

***Tableau 1 : Principales sources d'information de l'industrie pharmaceutique***

Plus spécifiquement, le tableau 2 ci-après liste les sources d'information des différentes pharmacopées majeures :

Nom	Contenu	Pays concernés	Site
<b>European Directorate for the Quality of Medicines &amp; HealthCare (EDQM)</b>	Contient la Pharmacopée Européenne dans les versions anciennes et actuelles, le forum permettant de s'informer des évolutions des pharmacopées ( <i>drafts, reviews...</i> ) et les actualités scientifiques européennes concernant les traitements.	Europe et pays suivant la Pharmacopée Européenne (PE)	<a href="http://www.edqm.eu/">http://www.edqm.eu/</a>
<b>United States Pharmacopoeia (USP)</b>	Contient la Pharmacopée Américaine ou USP dans les versions anciennes et actuelles et l'actualité ainsi que la communication sur les évolutions de la pharmacopée.	Etats Unis d'Amérique et pays suivant la Pharmacopée Américaine (USP)	<a href="http://www.usp.org/">http://www.usp.org/</a>
<b>British Pharmacopoeia (BP)</b>	Contient la Pharmacopée Britannique ou BP dans les versions anciennes et actuelles, l'actualité ainsi que la communication sur les évolutions de la Pharmacopée.	Angleterre et anciens pays du Commonwealth	<a href="http://www.hma.eu/cmdh.html">http://www.hma.eu/cmdh.html</a>
<b>Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)</b>	Contient la Pharmacopée Japonaise ou JP dans les versions anciennes et actuelles (anglais ou japonais), l'actualité ainsi que la communication sur les évolutions de la Pharmacopée. C'est une pharmacopée gratuite.	Japon et pays suivant la Pharmacopée Japonaise	<a href="http://www.pmda.go.jp/english/index.html">http://www.pmda.go.jp/english/index.html</a>
<b>Chinese Pharmacopoeia (CP)</b>	Contient la Pharmacopée Chinoise ou CP dans les versions anciennes et actuelles, l'actualité ainsi que la communication sur les évolutions de la Pharmacopée.	Chine et pays suivant la Pharmacopée Chinoise.	<a href="http://wp.chp.org.cn/front/chpint/en/">http://wp.chp.org.cn/front/chpint/en/</a>
<b>OMS</b>	Contient la dernière édition de la Pharmacopée Internationale en version payante PDF.	International	<a href="http://apps.who.int/bo/orders/anglais/detart1.jsp?codlan=2&amp;codcol=15&amp;codcch=4091">http://apps.who.int/bo/orders/anglais/detart1.jsp?codlan=2&amp;codcol=15&amp;codcch=4091</a>

**Tableau 2 : Principales sources d'information de suivi des pharmacopées**

L'ensemble de ces sources est une liste non exhaustive. Certains groupements pharmaceutiques peuvent ainsi générer leur propre base de données.

### **II. 1. 3. Les acteurs de la veille réglementaire pharmaceutique**

La veille réglementaire des industries pharmaceutiques est réalisée différemment d'une entreprise à une autre en fonction de son importance et du nombre de produits ou spécialités commercialisés. Les différents acteurs de cette veille sont les suivants :

- **Le collecteur :**

Un collecteur, aussi appelé capteur ou récolteur, est une personne chargée de trouver et collecter les informations. Son rôle n'est pas de comparer ou d'analyser les changements mais de réunir l'ensemble des informations concernant un domaine défini au préalable. Son rôle est crucial car une information non recueillie ne sera pas traitée, ce qui entraînera un défaut de conformité de l'entreprise avec toutes les conséquences qui en découlent. Les sources d'information doivent donc être définies et surveillées par le collecteur afin de garantir une mise en conformité en temps réel.

- **Le chargé de la documentation :**

Le chargé de la documentation est la personne qui maîtrise le système documentaire interne de l'entreprise. Son rôle est de comparer les textes modifiés à ceux de la documentation existante. Selon la stratégie de l'entreprise, il est possible que ce dernier soit

dans un service dédié à cette tâche (service de veille réglementaire), ou directement rattaché aux services concernés par les modifications comme le contrôle qualité ou la production. Son rôle n'est pas d'analyser techniquement les changements, mais d'évaluer la concordance entre les deux textes.

- **L'expert :**

L'expert est la personne qui analyse l'impact d'un changement. Il utilisera certains outils de comparaison et son expertise pour donner un avis technique sur les modifications observées. En plus de l'analyse documentaire technique, il devra aussi observer ce qui est fait réellement sur le terrain. Il mesurera les conséquences des changements et définira les actions à mener. Cette dernière tâche pourra être suivie par l'expert, en collaboration avec le coordinateur.

- **Le coordinateur :**

Le coordinateur peut être l'une des personnes présentées précédemment ou une tierce personne. Son rôle est de suivre le traitement du nouveau texte et de coordonner les différentes actions afin de répondre aux nouvelles exigences réglementaires. Le coordinateur est responsable du respect des délais.

## **II. 1. 4. Encadrement juridique de la veille réglementaire dans l'industrie pharmaceutique**

Les différentes structures de contrôle des médicaments, qu'elles soient nationales ou européennes (EMA) imposent aux entreprises pharmaceutiques des réglementations spécifiques sur leur territoire [36].

Dans ce but, une information juridique permet de donner un cadre à l'industrie pharmaceutique. Celle-ci est composée de nombreuses références (pharmacopées, ICH, BPF...) qui sont amenées à évoluer avec les progrès scientifiques, technologiques et sociétaux.

La non-conformité aux réglementations auxquelles sont soumises les industries pharmaceutiques peut conduire à un retard d'agrément, à une sanction pénale, à l'arrêt de commercialisation d'un produit, et même à la fermeture du site. L'ensemble des conséquences d'une « non-conformité » à la pharmacopée sera détaillé dans la partie II. 4. de cette thèse.

Pour ces raisons, il est indispensable pour un laboratoire pharmaceutique d'avoir différents spécialistes (collecteurs et experts) qui peuvent être répartis dans une ou plusieurs unités.

Ainsi, la veille réglementaire tient une place toute particulière, notamment en contrôle qualité, service indispensable à la libération des lots.

## **II. 2. La veille réglementaire pharmaceutique appliquée aux pharmacopées**

### **II. 2. 1. Généralités**

Il a été observé que les pharmacopées étaient en constante évolution. La conformité à leurs exigences étant obligatoire, la veille réglementaire pharmaceutique appliquée aux pharmacopées doit répondre, dans les temps, aux modifications à effectuer.

### **II. 2. 2. Problématiques**

Dans un contexte économique international, l'industrie pharmaceutique est soumise à des réglementations différentes selon le pays où le produit fabriqué sera commercialisé. En conséquence, plus une entreprise commercialise ses produits dans des régions différentes du monde, plus les pharmacopées à suivre vont être nombreuses avec des exigences multiples. La veille réglementaire va donc devoir s'adapter afin de suivre l'ensemble des textes des pharmacopées en vigueur. Certains marchés vont, pour un même produit, exiger une conformité à plusieurs pharmacopées, ce qui peut engendrer des défauts de compatibilité, des conflits entre les méthodes ou les spécifications. La veille devra ainsi évaluer les conséquences des modifications de textes des pharmacopées.

### **II. 2. 3. Perspectives**

La veille des pharmacopées peut aussi permettre aux entreprises d'être acteurs de ces évolutions. Les textes, dit *drafts*, peuvent être soumis à commentaires. Il est donc toujours possible de les modifier. Cela permet, d'une part, de participer activement à l'évolution des pratiques et des connaissances, et d'autre part, de juger du caractère réalisable et de l'apport des textes modifiés. Ainsi les coûts liés aux changements seront limités.

Il est donc important pour l'industrie pharmaceutique de répondre au plus tôt à ces modifications. Pour cela, l'analyse des nouvelles publications est essentielle afin de cadrer ces parutions.

## **II. 3. Proposition d'application de l'analyse d'une nouvelle publication d'une pharmacopée**

### **II. 3. 1. Veille d'un laboratoire de contrôle qualité**

La veille réglementaire des pharmacopées est, pour la plupart des entreprises pharmaceutiques, réalisée par un service à part entière ou par des prestataires. Il est possible d'associer le service de contrôle qualité à cette veille.

Le laboratoire de contrôle qualité est particulièrement soumis aux modifications des différentes pharmacopées concernant les méthodes d'analyse ou les spécifications des matières premières et produits finis. Or, leur traitement nécessite une expertise et des méthodes d'analyse spécifiques pour évaluer leur impact. Les délais et les coûts demandés

pour ces analyses sont importants et demandent la réquisition de personnels formés et de matériels spécifiques.

Un exemple est développé dans la partie suivante. Il s'agit de la coordination entre un service responsable de la mise en conformité au sein du laboratoire de contrôle et le service de veille réglementaire global de l'entreprise.

### **II. 3. 2. Organisation de la veille réglementaire au laboratoire de contrôle qualité**

Afin d'avoir une gestion efficace de veille des différentes pharmacopées, il est essentiel d'identifier les différents acteurs et leurs objectifs dans le traitement des *reviews* et *drafts*.

La mise en place d'acteurs, de procédures et de documents de suivi permet d'organiser l'ensemble des actions qui vont précéder la parution d'un nouveau texte.

Les rôles de chaque acteur, si l'on fait référence à la partie II. 1. 3. de cette thèse, peuvent être organisés selon le schéma suivant :

- **Le collecteur :**

Le collecteur peut provenir du service de veille réglementaire ou de compliance pharmaceutique (service de mise en conformité) de l'entreprise. Cette gestion centralisée de la veille permettra de redistribuer les informations aux différents secteurs. Le collecteur est donc indépendant du service de contrôle qualité.



- **Le chargé de la documentation :**

Afin d'identifier les écarts, un premier document peut être généré. Ce document consiste à référencer la documentation interne et à la comparer aux parties modifiées de la pharmacopée. Cette évaluation permet de faciliter le travail de l'expert, qui étudiera plus particulièrement les changements qui nécessitent son expertise. Ce travail peut être effectué au sein même du service de contrôle qualité.

- **L'expert contrôle qualité :**

Selon la première évaluation réalisée, l'expert donnera son avis et effectuera une analyse détaillée des impacts des changements. Son rôle sera aussi la rédaction et le suivi des actions qui vont découler de son analyse. Une relation étroite avec le laboratoire est donc indispensable pour prévoir et organiser la faisabilité de ces actions (disponibilité du matériel, personnel...).

- **Le coordinateur :**

Dans un service de contrôle qualité, le coordinateur peut être directement l'expert. Cela permet de coordonner les différents tests à effectuer et de recueillir les informations qui en découlent. Il peut être aussi l'interlocuteur privilégié avec l'organisme d'élaboration d'une pharmacopée lorsqu'un texte est soumis à commentaires. Ainsi les échanges entre l'entreprise et la pharmacopée seront facilités, notamment par la diminution du nombre d'interlocuteurs.

### **II. 3. 3. Les outils de mise en conformité au laboratoire de contrôle qualité**

Nous avons vu précédemment que l'objectif de la veille était le maintien de la conformité aux exigences réglementaires. Pour cela, une évaluation de la conformité doit être réalisée afin de voir la différence entre ce qui est fait réellement et ce qui devrait être fait.

Deux outils peuvent être alors utilisés : le GAP analysis ou analyse d'écart et la méthode du « Define, Measure, Analyse, Improuve, Control » ou DMAIC.

- **L'analyse des écarts ou GAP analysis :**

L'analyse d'écart ou gap analysis est un outil permettant d'identifier, d'évaluer et d'enregistrer les différences entre deux textes. Il est largement utilisé par l'industrie (pharmaceutique ou non) sous différentes formes : tableaux, logiciels ou procédures. Sa mise en application se fait en 3 phases :

**1) La revue documentaire :** la revue de l'ensemble de la documentation est l'acte principal d'un GAP analysis dans un laboratoire de contrôle qualité. Celle-ci peut porter sur les méthodes si le changement concerne une méthode d'analyse, mais aussi sur le plan des contrôles ou des spécifications lorsque celle-ci concerne une monographie. La revue documentaire est un processus qui peut prendre du temps selon l'organisation de l'entreprise. Une mauvaise gestion documentaire peut entraîner une augmentation des délais de recherche d'informations.

**2) La visite sur le terrain :** en dehors de l'aspect documentaire, il est nécessaire de pouvoir observer, en pratique, ce qui est décrit dans la documentation et notamment à propos du suivi des procédures et leur faisabilité. Cette visite permettra de comparer ce qui doit être fait selon la nouvelle pharmacopée, par rapport à ce qui est ou peut être fait sur le terrain. Il faut donc discerner les croyances et la réalité du terrain. Il sera ainsi possible de relever une impossibilité de mise en conformité d'un texte ou d'une partie de celui-ci (ex : matériel non présent, absence de place, quantité de produit à analyser trop importante...).

**3) L'interview des personnes impliquées :** lors ou en dehors de la visite, l'auditeur doit aussi pouvoir écouter et prendre en compte les remarques des personnes concernées par les procédés impliqués dans son analyse. Ces dernières peuvent apporter une précision supplémentaire afin de pouvoir répondre au mieux à l'analyse d'écart.

Le tableau 3 présente les avantages et inconvénients de cet outil :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Outil d'identification rapide des écarts qui peut être utilisé sans une connaissance approfondie du domaine par l'utilisateur.</li> <li>- Outil qui permet d'avoir une approche concrète de ce qui peut être fait sur le terrain.</li> <li>- Outil permettant d'utiliser les connaissances d'experts dans le domaine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Outil qui ne prend pas en compte des analyses scientifiques permettant d'objectiver les écarts.</li> <li>- Outil qui ne va pas permettre de corriger un défaut ni d'en évaluer son impact.</li> </ul>

**Tableau 3 : Avantages et inconvénients de l'analyse de GAP**

- **L’outil de résolution de problème du « Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler » (DMAIC) :**

Le DMAIC est une autre méthode qui peut être utilisée après avoir identifié un écart [37]. Il s’agit d’une méthode de résolution de problème appliquée à divers domaines. Comme pour le GAP analysis, elle est utilisée dans l’industrie pharmaceutique mais pas seulement. Elle peut aussi être appliquée à n’importe quelle gestion de problème en recherchant leur source. Les preuves scientifiques étant essentielles dans le milieu de l’industrie pharmaceutique, cette méthode sera d’autant plus utilisée.

Cet outil est composé de 5 phases distinctes :

**1) Define (Définir) :** c’est la phase qui va permettre d’identifier et de définir l’écart.

Cette phase s’inscrit dans la démarche de description du problème rencontré.

**2) Measure (Mesurer) :** le rôle de cette phase est d’objectiver l’écart en utilisant un indicateur pertinent. Des échelles de nombres, de couleurs, de signes ou d’adjectifs peuvent être utilisées. Ceci permet de prioriser les actions qui doivent être réalisées et de définir un plan d’action prévisionnel.

**3) Analyse (Analyser) :** cette phase va consister à trouver la « root cause » ou cause racine de l’écart. C’est la phase la plus longue de la démarche du DMAIC. Elle doit s’accompagner de rapports permettant d’objectiver les résultats. C’est lors de cette phase que sont décidées les stratégies de mise en conformité.

**4) Improve (Innover) :** lors de cette phase, les actions sont établies afin de pouvoir corriger ou s'adapter à l'écart selon la stratégie adoptée lors de l'analyse. Cette phase est la plus coûteuse.

**5) Phase Control (Contrôler) :** après avoir réalisé les modifications nécessaires à la remise en conformité, la phase de contrôle va permettre d'évaluer les actions qui ont été mises en place lors de la phase « improve ».

Le tableau 4 présente les avantages et inconvénients de cet outil :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"><li>- Outil de résolution permettant d'apporter une réponse à un écart observé en le corrigeant.</li><li>- Outil utilisant une approche scientifique et documentée permettant de répondre aux autorités réglementaires de façon pertinente.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cette méthode a pour principal inconvénient de rendre abstraits des problèmes concrets de terrain.</li></ul>

*Tableau 4 : Avantages et inconvénients du DMAIC*

Ces deux outils sont complémentaires et doivent être utilisés ensemble, de manière proportionnée à chaque situation.

### **II. 3. 4. Mise en place et suivi des plans d'action**

Lorsque l'ensemble des écarts a été identifié et évalué, l'objectif sera de les supprimer, de les diminuer ou de les justifier. Cette étape est nommée « élaboration de plans d'actions ». Cette phase est généralement la plus coûteuse du processus de mise en conformité, en termes de ressources financières, matérielles et humaines. Ce travail nécessite une gestion efficace de la part du service concerné. Il est essentiel d'utiliser des actions pertinentes, proportionnées et justifiées pour le réaliser.

L'expert, assisté du coordinateur, va définir les actions, leurs priorités, et nommer, si besoin, des responsables d'actions. Le coordinateur va organiser l'ensemble en s'assurant du respect des délais et en relançant, si besoin, les différents intervenants.

Deux possibilités s'offrent aux entreprises pour se mettre en conformité avec les pharmacopées :

- **Mise en conformité totale :**

La mise en conformité totale est une adaptation complète des méthodes utilisées par l'industriel à celles de la pharmacopée. Celui-ci va suivre les modifications du plan de contrôle, des méthodes d'analyse et des exigences afin d'être en conformité, mot pour mot, avec le texte réglementaire. Le tableau 5 permet d'évaluer les avantages et les inconvénients de cette méthode :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conformité avec le texte établi.</li> <li>- Maîtrise de la qualité du produit.</li> <li>- Pas d'écart observé lors d'inspections des autorités réglementaires ou d'audits clients.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode qui peut être très coûteuse en termes de budget et de main d'œuvre.</li> <li>- Méthodes demandées par les pharmacopées, généralement manuelles et longues, (vs méthodes automatisées ou plus modernes)</li> <li>- Méthode qui peut prendre du temps à mettre en place et nécessite souvent des réorganisations au sein du service de contrôle qualité.</li> <li>- Peut nécessiter des formations spécifiques du personnel ou de nouvelles qualifications des opérateurs pour être en adéquation avec l'évolution des méthodes.</li> <li>- Peut être irréalisable (erreur possible de la pharmacopée ou méthode non réalisable en pratique)</li> </ul>

*Tableau 5 : Avantages et inconvénients de la mise en conformité totale*

- **Mise en conformité par équivalence :**

Cette méthode a pour objectif de prouver la conformité des activités actuelles de l'entreprise avec ce qui doit être fait. Pour respecter cette conformité, les différents acteurs vont devoir prouver l'équivalence ou la supériorité de leur méthode par rapport à celle

demandée par la pharmacopée. Ici, il n’y aura pas de conformité mot pour mot, mais une conformité action par action, en prouvant l’équivalence de chaque écart rencontré entre ce qui est demandé dans la pharmacopée et ce qui est réalisé par l’entreprise. Des rapports d’équivalences doivent être rédigés afin d’apporter les preuves scientifiques nécessaires aux autorités ou aux clients qui les demandent. Ces preuves peuvent cependant ne pas être acceptées par les autorités compétentes et nécessiter des actions supplémentaires. De plus, cette démarche est inscrite dans les chapitres généraux des Pharmacopées Européenne et de l’USP [38]. Il est à noter que, si la méthode n’est pas inscrite à la pharmacopée, elle devra aussi être validée avant d’être utilisée. Le tableau 6 permet d’évaluer les avantages et les inconvénients de cette méthode :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode souvent moins coûteuse qu’un changement global.</li> <li>- Méthode qui permet de garder des instruments déjà utilisés et pour lesquels le personnel est formé et habilité.</li> <li>- Méthode prenant souvent moins de temps à mettre en place.</li> <li>- Méthode reposant généralement sur le savoir de l’entreprise et qui peut être plus moderne et/ou automatisée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode qui peut être irréalisable. Une non équivalence non justifiée de la méthode doit mener à un changement de celle-ci.</li> <li>- Méthode qui doit être validée en interne.</li> <li>- Méthode qui peut nécessiter un accord des autorités réglementaires. Si cet accord n’est pas donné, la méthode devra soit être changer en partie, soit complètement afin de répondre à une meilleure conformité.</li> </ul>

***Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la mise en conformité par équivalence***



### **II. 3. 5. Outils de suivi des actions**

Que ce soit une mise en conformité totale ou par équivalence, les actions mises en place doivent être suivies, organisées et efficaces.

- **Les procédures et modes opératoires :**

Il est possible de mettre en place des procédures afin de définir des actions en fonction des situations rencontrées. Des arbres décisionnels peuvent être formulés pour répondre à une problématique précise. Cela contribue à l'enchaînement des opérations d'un poste vers un autre afin de définir les rôles et actions de chacun.

- **Les aides à la planification :**

Des documents, sous forme de tableaux, sont utilisés pour répondre aux besoins de planification des actions. Un système de « tracking » permet d'évaluer les délais et l'évolution de la prise en charge des textes révisés.

Dans le cas de groupes pharmaceutiques, ces actions peuvent être conjointes avec plusieurs sites, permettant une optimisation du délai de traitement et une répartition des tâches. Un coordinateur unique peut alors être nommé afin d'avoir une réponse commune et centralisée. Ce type de collaboration peut aussi exister dans des associations d'entreprises.

### **II. 3. 6. Proposition de procédure de traitement des pharmacopées dans une industrie pharmaceutique particulière**

Une proposition de traitement des nouveaux textes de la pharmacopée peut être élaborée en 4 étapes en prenant en compte l'ensemble des éléments présentés précédemment

avec un délai de traitement de 3 mois. Ce délai est inférieur au temps de 6 mois dont disposent les industriels pour faire part des observations aux autorités compétentes des différentes pharmacopées. Cette différence de 3 mois permet de pouvoir prendre en compte des évènements inattendus pouvant perturber cette organisation. Cette gestion de traitement des textes de la pharmacopée est applicable à la gestion des *reviews* et des *drafts*. Il est à noter que dans certains cas, pour l'application des *drafts*, le délai accordé par les autorités peut être raccourci à 3 mois au lieu de 6.

La procédure proposée se déroule en 4 étapes.

- **Première étape : recueil et identification des modifications (délai = 1 semaine)**

Le service de veille réglementaire de l'entreprise est chargé de collecter l'ensemble des nouveaux textes ou des modifications publiées par les différentes instances responsables. Ce service peut choisir de travailler avec des partenaires locaux pour obtenir des traductions. Chaque texte doit être étudié et évalué par le service de veille. Une fois cet objectif réalisé, le service de veille générale nomme des acteurs responsables du traitement de ces changements. En ce qui concerne le contrôle qualité, toute modification concernant le contrôle des produits (matières premières, produits semi-finis ou In Process Control, produits finis) ou les méthodes d'analyse, peut avoir un impact et sera donc transférée à l'acteur ou au service responsable de leur évaluation. L'identification de cet acteur est important car celui-ci sera désigné comme coordinateur et sera en lien direct avec le service de veille pour répondre de l'avancement des actions. La mise en place de réunions régulières (mensuelle ou hebdomadaire) permet de diffuser les informations. Celles-ci peuvent être préétablies en fonction des dates de parution des révisions des pharmacopées. Les principales pharmacopées fixent sur l'année leur planning de revue des textes.

Si les textes modifiés n'ont aucun impact sur le site (forme galénique non produite, monographie ou test non réalisé), une information des changements est tout de même transmise afin de tenir informé le coordinateur. Elle permet de tracer la prise en charge du texte par le service de veille.

- **Seconde étape : revue des textes par rapport à la documentation site (délai = 2 semaines)**

Une fois les modifications identifiées, une personne responsable de la documentation va rédiger une première analyse d'écart ou « GAP Analysis ».

Suite à l'analyse d'écart, les points qui impactent le contrôle qualité (ex : techniques analytiques ou plans de contrôle) sont transmis sous la forme d'un document regroupant l'ensemble des écarts observés.

- **Troisième étape : analyse et évaluation des écarts par le contrôle qualité (délai = 3 semaines)**

Une fois l'identification et l'analyse documentaire établies, une investigation plus approfondie doit être réalisée afin d'étudier plus spécifiquement les changements. Une analyse GAP ou un DMAIC vont être utilisés. Ces outils vont permettre d'instaurer des plans d'action si nécessaire.

- **Quatrième étape : mise en place et suivi des actions (délai allant jusqu'à l'application du texte)**

Les actions et la stratégie étant adoptées, celles-ci sont données aux différents acteurs et un suivi de leur évolution doit être réalisé par le laboratoire.

Les différentes actions, initiées par le ou les experts désignés, vont être coordonnées par un responsable.

Selon les problématiques, il est possible de réaliser ces actions selon le plan suivant :

**1) Rédaction d'un protocole d'étude :** ce dernier regroupe les actions à réaliser, soit pour prouver la faisabilité de la méthode avec les moyens actuels du laboratoire, soit pour démontrer l'équivalence de la méthode utilisée par rapport à celle de la pharmacopée. Les différents résultats vont être compilés dans ce protocole.

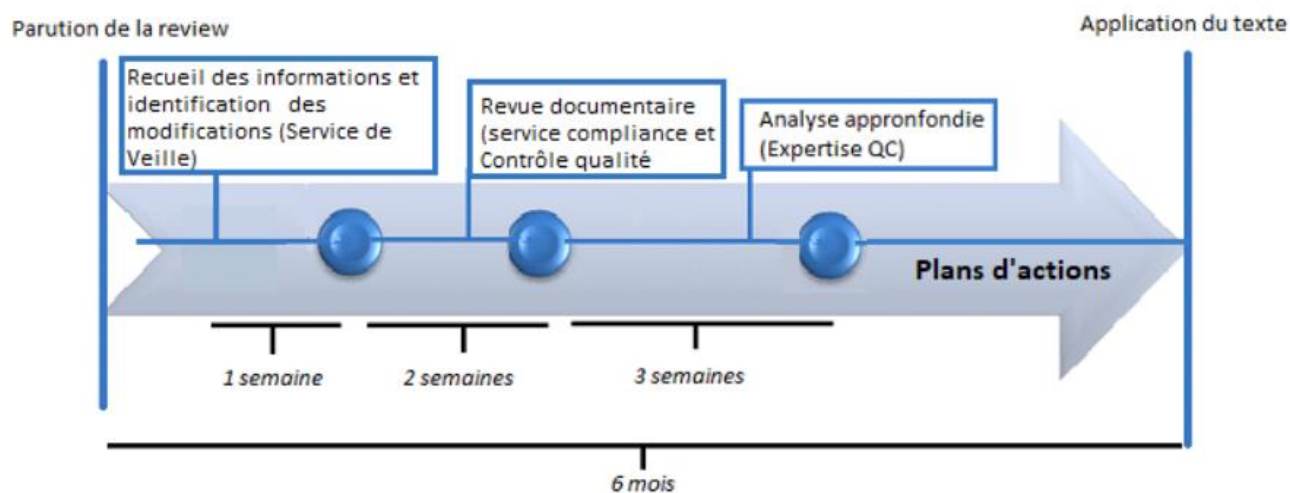
**2) Rédaction d'un rapport d'étude :** le rapport d'étude va permettre de compiler les résultats du protocole d'étude et de faire un bilan de la situation servant de preuve, le cas échéant.

**3) Décisions :** suite au protocole d'étude, le coordinateur, en collaboration avec le service compliance et le ou les experts, définira la stratégie à adopter. Soit l'équivalence est prouvée, soit une mise en conformité par action corrective est à réaliser. Une troisième solution est envisageable et rejoint le principe de non infériorité. C'est le plan d'atténuation des risques qui sera développé en partie III de ce document. Ces décisions peuvent nécessiter aussi l'intervention d'un responsable du budget qui permettra d'évaluer l'impact financier associé.

Le coordinateur veille ensuite à ce que l'ensemble des actions soit réalisé avant la date d'application du texte.

En conclusion, dans cette organisation de traitement des nouveaux textes réglementaires, qu'ils proviennent de la pharmacopée ou non, le service de contrôle qualité

est un acteur privilégié de l'identification, de l'évaluation et de la mise en conformité de ces textes. La création d'une équipe partiellement ou totalement dédiée à ces objectifs au sein du service, est une solution pertinente pour répondre à la nécessité d'une veille réglementaire efficace. La figure 3 reprend les différentes étapes et les délais de cette organisation.



*Figure 3 : Chronologie des étapes de la review d'un texte*

#### **II. 4. Difficultés rencontrées et impacts pour rentrer en conformité avec les exigences réglementaires des pharmacopées**

Lors d'une mise en conformité d'un laboratoire pharmaceutique à un texte de la pharmacopée, l'industriel peut se heurter à plusieurs difficultés. Celles-ci peuvent être d'ordre financier, industriel ou sécuritaire.

## II. 4. 1 Difficultés et impacts rencontrés pour rentrer en conformité avec les spécifications liées aux exigences de stabilité des produits

Les études de stabilité d'un médicament permettent de vérifier que la sécurité, la qualité et l'efficacité sont maintenues sur toute la durée de vie du médicament. Celles-ci sont réalisées en tenant compte de l'humidité relative de l'atmosphère ainsi que de la température moyenne annuelle mesurée à l'air libre dans chaque pays.

Pour définir les conditions de stabilité, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'ICH (Q1) ont organisé le climat mondial en 5 zones avec des conditions climatiques différentes [39] :

Zones Climatiques	Définitions	Critères Température annuelle moyenne mesurée à l'air libre / moyenne annuelle de pression de vapeur d'eau	Conditions des tests à long terme.
I	Climat tempéré	$\leq 15 \text{ }^\circ\text{C} / \leq 11 \text{ hPa}$	21 °C / 45% HR
II	Climat subtropical et méditerranéens.	$> 15 \text{ to } 22 \text{ }^\circ\text{C} / > 11 \text{ to } 18 \text{ hPa}$	25 °C / 60% HR
III	Chaud et sec	$> 22 \text{ }^\circ\text{C} / \leq 15 \text{ hPa}$	30 °C / 35% HR
IVA	Climat chaud et humides	$> 22 \text{ }^\circ\text{C} / > 15 \text{ to } 27 \text{ hPa}$	30 °C / 65% HR
IVB	Climat chaud et très humide	$> 22 \text{ }^\circ\text{C} / > 27 \text{ hPa}$	30 °C / 75% HR

*hPa : hectopascal*

*HR: Humidité Relative*

**Tableau 7 : Tableau des zones climatiques selon l'OMS [37]**

Ces règles de zones climatiques peuvent parfois rentrer en conflit quand une pharmacopée a été réalisée pour une zone climatique unique.

En effet, les spécifications utilisées dans les pharmacopées doivent être respectées pendant toute la durée de vie de la matière première ou du produit fini [40]. De plus, les spécifications à libération sont établies afin de respecter une durée de conservation du produit qui tient compte du fait que les substances pharmaceutiques sont soumises à des interactions avec l'environnement extérieur en fonction des conditions climatiques (hygrométrie et température). Des études de stabilité sont nécessaires afin d'établir une date de péremption du produit. Ces études sont notamment décrites dans les guidelines Q1A(R2) des ICH [41].

Lors de l'élaboration des monographies, les spécifications ont été établies avec pour référence le climat (zone climatique) correspondant à la zone couverte par la pharmacopée. Certaines pharmacopées sont utilisées dans d'autres pays qui ne partagent pas la même zone climatique. Cela peut générer un conflit entre ce qu'il est demandé dans la pharmacopée et le comportement des substances pharmaceutiques dans des zones climatiques non couvertes par celle-ci.

Le plus souvent, des spécifications plus restrictives devront être élaborées afin de respecter un délai de conservation donné. D'autres solutions peuvent être utilisées, sous couvert d'acceptation des autorités réglementaires, comme l'amélioration de la conservation par modification des conditionnements primaires et secondaires (ensachage des médicaments, blistérisation, dessiccateurs...).

Des modifications des monographies concernant les spécifications des matières premières ou des produits finis peuvent donc avoir un impact direct sur la conservation dans d'autres destinations où sont commercialisées les spécialités.

## II. 4. 2. Non faisabilité de la méthode pharmacopée

Dans certains cas, la pharmacopée peut comporter des erreurs. Malgré les contrôles effectués par les différents comités d'experts, en collaboration avec les entreprises pharmaceutiques, certaines monographies sont susceptibles d'être non réalisables en l'état. L'observation de ce type de défaut est, la plupart du temps, réalisée par les utilisateurs des pharmacopées lors des étapes de mise en compliance pharmaceutique, ou lorsque le texte paraît en *draft* ou en *review*.

Si un point spécifique de la monographie concernée empêche sa mise en conformité, l'industriel peut envoyer une remarque aux instances responsables de la pharmacopée dont elle est issue. La procédure peut changer mais il faut d'abord transmettre les informations nécessaires afin de prouver scientifiquement que la monographie est erronée.

La prise en compte de la modification mettra plusieurs mois ou années en fonction des programmes de révision de la monographie ou de l'importance de la remarque. Une pharmacopée peut toutefois publier des révisions partielles sur différents chapitres afin de les corriger sans attendre une nouvelle version.

Si le texte de la pharmacopée n'est pas modifié (par révision partielle ou totale), l'industriel va devoir justifier ses écarts. Un exemple de ces justifications sera étudié en partie III de cette thèse.



### **II. 4. 3. Impact sur la sécurité du patient**

Le contenu des pharmacopées évolue aussi en fonction des connaissances scientifiques et des expériences acquises. Les substances pharmaceutiques sont soumises à une surveillance stricte par la pharmacovigilance. En France, celle-ci est inscrite dans la loi sous la forme d'un règlement (article R. 5121-150) [42]. Elle permet aux autorités sanitaires de réagir efficacement en cas de risques pour la santé des patients. Dans la plupart des cas, des modifications sur les contrôles des monographies sont demandées et plus rarement, le retrait de l'AMM peut être envisagé. L'Industrie pharmaceutique doit pouvoir veiller à suivre ces modifications afin de ne pas mettre en danger les patients [43].

### **II. 4. 4. Impact économique**

L'impact économique peut avoir plusieurs origines :

- **Coût d'une mise en conformité :**

Les coûts d'une mise en conformité, qu'elle soit totale ou par équivalence, peuvent être élevés pour un laboratoire de contrôle qualité et donc pour l'entreprise. L'achat de matériel, la formation de personnel et/ou la réalisation d'essais en laboratoire sont des indicateurs financiers à prendre en compte lors de la stratégie de l'entreprise pour la mise en conformité.

De plus, lorsqu'il y a un impact sur la stabilité du produit comme vu précédemment, des modifications du conditionnement secondaire peuvent être nécessaires. La qualité initiale

des matières entrant dans la production du médicament peut aussi être augmentée afin de répondre à des normes plus strictes.

Toutes ces dispositions entraîneront à terme un surcoût de matière, des processus de production, des contrôles ou du conditionnement secondaire (après demande de modification du dossier d'AMM, demande de variation).

- **Perte de marchés :**

Les autorités compétentes, en cas de non respect de la pharmacopée et de non acceptation des preuves des écarts, peuvent retirer temporairement ou définitivement la commercialisation d'un ou plusieurs produits sur leur sol. Ainsi, certains marchés seront perdus par l'industriel ou non acceptés lors d'une demande d'AMM dans un nouveau pays.

- **Image de l'entreprise :**

Suite à un défaut de conformité à une pharmacopée, l'image de l'entreprise peut être affectée. La confiance du patient dans son traitement sera atteinte notamment si l'écart a engendré des conséquences sur sa santé. De plus, la médiatisation des affaires sanitaires et l'importance qu'accorde le patient à la sécurité de ses médicaments accentuent cet impact.

Les organismes de contrôle, comme l'ANSM, l'EMA, la FDA (etc.) peuvent aussi accentuer les contrôles suite à un défaut de conformité. Cela peut s'illustrer par des demandes d'inspections supplémentaires sur ou hors site. Ces inspections obligatoires sont contraignantes pour l'entreprise qui se doit d'y répondre.

## **II. 4. 5. Impact sur la gestion des contrôles du dossier d'AMM**

Pour chaque commercialisation dans un pays donné, le médicament est soumis à un dossier d'autorisation de mise sur le marché ou AMM. Ce dernier nécessite la réalisation d'un CTD. Le module 3 du CTD [6] contient l'ensemble des contrôles à réaliser qui permet l'enregistrement du médicament. Les modifications des pharmacopées peuvent impacter ces différents contrôles qui doivent être adaptés aux nouvelles exigences. Ces adaptations se font par des demandes de variation qui nécessitent l'approbation de l'autorité nationale compétente, processus long et coûteux.

De plus, l'industriel cherche à harmoniser les analyses entre les différentes destinations pour pouvoir obtenir un ensemble de contrôles communs. Ce regroupement des contrôles permet une diminution des coûts et des temps d'analyse (exemple : les techniques chromatographiques nécessitent une longue préparation avant leur réalisation). Une modification d'un ou plusieurs paramètres d'une technique d'analyse sur une pharmacopée peut empêcher ce regroupement.

En conclusion, il est nécessaire, pour une entreprise pharmaceutique, de rester en conformité avec les pharmacopées dont dépendent les zones où sont commercialisés leurs produits. La connaissance et la prise en compte des délais de révision des textes dans la gestion de la veille réglementaire d'une entreprise est primordiale.

L'analyse de conformité d'un produit fini sera détaillée, sur le plan pratique, dans la partie III.

## TROISIEME PARTIE

III. Exemple de l'application d'une mise à jour d'une monographie de la Pharmacopée Britannique 2017 dans un grand groupe pharmaceutique – Cas des sous-traitants

### III. 1. Exemple de démarche de mise à jour d'une monographie de la BP 2017

Comme il a été vu précédemment, l'organisation d'une veille réglementaire est essentielle afin de rester en conformité avec l'ensemble des réglementations exigées dans chaque pays où est commercialisé un produit de santé. Mais les entreprises ne peuvent répondre à ce besoin avec les mêmes moyens. Ainsi, un grand groupe pharmaceutique pourra mobiliser des ressources plus importantes, et partager des informations entre ses différents sites.

Le plus souvent, ces grands groupes pharmaceutiques fonctionnent avec une centralisation des grands axes et décisions stratégiques de la société. Ceci permet de diriger l'ensemble des sites tout en leur laissant une relative autonomie. Il est possible aussi, afin d'optimiser et de faciliter la coordination entre les structures du groupe, d'avoir un organe de centralisation pour la veille réglementaire. De plus, celui-ci peut être l'interlocuteur privilégié avec différentes autorités réglementaires.

En 2016, des modifications sur d'anciennes monographies et la création de nouvelles ont été soumises à commentaires pour l'élaboration de la British Pharmacopoeia 2017. Suite à la parution de *reviews* contenant des modifications importantes, l'organe de veille réglementaire du groupe a réalisé une collecte de ces nouveaux textes.

Pour cette version de la pharmacopée, plusieurs révisions et/ou créations de monographies ont porté sur des formes inhalées.

L'exemple suivant montre le déroulement du processus d'évaluation de conformité d'un de ces produits (poudre à inhaler). Par respect de confidentialité, aucune donnée ni nom de produit ne seront divulgués dans ce document. Le déroulement et les écarts rencontrés sont toutefois réels.

### **III. 1. 1. Analyse des nouveaux textes et impacts**

La British Pharmacopoeia a une spécificité qui est l'élaboration de monographies de produits finis. Comme pour une monographie de matière première, une monographie de produit fini comporte une description de l'ensemble des tests, les résultats attendus (spécifications) ainsi que les références aux chapitres généraux. Ces derniers sont toutefois très proches, voir tirés de la Pharmacopée Européenne (noté avec une couronne d'étoile).

Un industriel devra s'appuyer sur ces monographies pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de son produit. De plus, le suivi de la Pharmacopée Britannique étant obligatoire dans le Royaume-Uni et au sein des membres du Commonwealth, son respect est donc essentiel afin de commercialiser un produit dans ces pays.

- **Description d'une monographie de produit fini :**

Tout comme une monographie de matière première, une monographie de produit fini présente l'ensemble des tests permettant la libération du produit. Généralement, il est possible d'y trouver :

- La définition du produit, qui inclut la dénomination de la ou des substances actives, sa forme pharmaceutique, ainsi que les références aux chapitres généraux qui devront être suivis.
- Les différentes méthodes d'identification ainsi que la composition des solutions utilisées.
- Les tests spécifiques au produit, comme les essais de dissolution ou l'uniformité de la dose délivrée.
- Les méthodes de dosage des principes actifs ainsi que les normes associées.
- Les différentes impuretés tolérées et leurs limites.

Un exemple d'une monographie de produit fini de la BP est présenté en annexe 1.

- **Analyse de l'information :**

L'entité groupe réalise une première analyse du texte. Après avoir reçu cette dernière, le service de compliance pharmaceutique du site impacté va réaliser une analyse des différents textes afin de déterminer si les changements identifiés peuvent avoir un impact sur les médicaments produits. Par exemple, une modification portant sur un chapitre général des produits ophtalmiques ne va pas avoir d'impact sur un site produisant des produits inhalés..

L'expert analytique du site, nommé coordinateur, va superviser la suite des actions résultant de la modification. Si aucun impact n'est détecté, une information est transmise à l'expert et son service qui le transmettent à leur tour au laboratoire de contrôle qualité pour information.

- **Analyse d'écart ou GAP Analysis :**

Une fois qu'un impact potentiel est identifié, le service compliance va rédiger une analyse d'écart ou « GAP Analysis ». Ce document va permettre d'analyser le texte point par point pour le comparer avec la documentation du site. Ceci permet d'évaluer les écarts et leurs impacts.

Chaque paragraphe de la monographie a été comparé à ce qui est réalisé sur le site, et les écarts sont notifiés.

L'exemple suivant montre le plan utilisé afin de réaliser cette première analyse :

Tests de la monographie	Description du test selon la monographie	Référence interne (procédures)	Analyse d'écart	Ecart: OUI/NON
Description	Texte descriptif de la monographie avec traduction.	Référence de la procédure associée au test utilisé et transcription du test.	Liste de l'ensemble des points divergents	Ecart identifié ou non entre le texte utilisé et la Pharmacopée
Identification				
Uniformité de la dose délivrée				
Substances apparentées				
Dosage				

**Tableau 8 : Exemple d'analyse de GAP**

Suite à l'analyse d'écart, les points impactant le contrôle qualité (ex : techniques analytiques ou plans de contrôle) ainsi que les questions techniques sont transmis à l'expert QC et à son service afin de réaliser une analyse technique. Cette transmission est réalisée durant une réunion planifiée selon les dates de parution des mises à jour des pharmacopées.

- **Rôle du service de contrôle qualité :**

Après l'analyse GAP réalisée par la compliance, certains points peuvent rester en évaluation et nécessiter une expertise plus approfondie.

L'expert QC et son service auront pour objectif de réaliser une étude d'impact approfondie, suivie, si nécessaire, de différentes analyses complémentaires, comme les études de faisabilité et les rapports d'étude qui seront détaillés dans la suite de ce document.



Une fois la conclusion rédigée, soit dans un rapport, soit de manière informelle lorsqu'il s'agit de points à éclaircir sans impacts sur les procédures, les informations sont transmises au service compliance.

### **III. 1. 2. Gestion des écarts et plans d'action**

Lors de cette revue, plusieurs écarts ont été identifiés. Un document interne permet de guider les différents sites dans la gestion de ces écarts et l'application des actions en conséquence. Pour cette monographie, un rapport de faisabilité a été rédigé, suivi d'un rapport d'étude.

- **Rapport de faisabilité :**

Afin de réaliser une première analyse des méthodes différentes demandées dans la BP, un protocole de faisabilité permettant de tester la méthode en laboratoire doit être élaboré. La communication et la compréhension du protocole est donc essentiel au bon déroulement des tests. L'ensemble des résultats est transcrit dans un rapport de faisabilité. L'objectif de ce rapport est de déterminer si la méthode préconisée est réalisable avec les moyens dont dispose actuellement le laboratoire de contrôle qualité.

Pour chaque test les paramètres suivants doivent être vérifiés :

- spécificité de la méthode
- sensibilité de la méthode
- adéquation des normes fixées par la pharmacopée britannique avec celles du laboratoire

- **Rapport d'étude :**

Ce document présente l'évaluation de l'écart entre ce qui est réalisé en laboratoire (selon les procédures actuelles) et ce qui est demandé par la Pharmacopée Britannique. Il fait suite à une étude d'analyse de GAP ainsi qu'au rapport de faisabilité. Son principal objectif est de synthétiser les écarts sur chaque contrôle demandé par la monographie afin de définir, si nécessaire, des plans d'actions. Ces derniers permettent de répondre aux autorités sur les différences observées.

### **1) Identification :**

Pour l'identification des deux principes actifs dans le produit fini, il a été observé que le laboratoire utilisait les mêmes méthodes d'identification, c'est-à-dire une méthode par spectrophotométrie ultraviolet et une méthode chromatographique. La seule différence retenue est une différence de concentration des solutions utilisées.

**Plan d'action :** une étude de comparaison de méthode a été effectuée afin de prouver l'équivalence ou non infériorité des méthodes utilisées.

L'étude de faisabilité, réalisée au préalable, avait aussi permis de démontrer que la méthode pourrait être mise en œuvre au laboratoire, sur demande des autorités, si ces dernières n'acceptent pas la méthode utilisée par l'industriel.

## **2) Uniformité de la dose délivrée :**

La méthode de l'uniformité de la dose délivrée de la Pharmacopée Britannique est identique à celle de la Pharmacopée Européenne. Cette méthode peut être retrouvée dans le chapitre générale *Inhalenda* de la Ph. Eur.

Le défaut observé ici, est une inadéquation entre ce qui est demandé par la pharmacopée et les exigences industrielles. En effet, le laboratoire a développé une technique automatisée permettant de réduire les délais et le coût des analyses, contrairement à la pharmacopée qui propose une technique manuelle.

**Plan d'action :** la méthode automatisée a été validée et les équipements utilisés qualifiés. Une étude d'équivalence a aussi été réalisée lors de son élaboration. L'ensemble de ces documents peuvent être présentés, sur demande, aux autorités réglementaires, afin de justifier l'écart à la pharmacopée.

La méthode manuelle demandée par la pharmacopée a été réalisée en laboratoire et pourrait être mise en place si nécessaire.

## **3) Dosage :**

La BP effectue la méthode de dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), indépendamment des autres tests. Or, il est possible de les associer, permettant à l'industriel de réduire les coûts et de diminuer les temps d'analyse. C'est ce qui est réalisé par le laboratoire.

**Plan d'action :** Comme pour l'automatisation, il est possible de mettre en avant, dans cet écart, la non prise en compte des contraintes de l'industrie lors de l'élaboration de cette

monographie. Toutefois la méthode de la BP est identique à celle utilisée par le laboratoire. Il n'y a donc pas d'écart associé.

#### **4) Substances apparentées :**

La Pharmacopée Britannique effectue le dosage des substances apparentées des deux substances actives par HPLC. Dans la monographie du produit fini, des normes ont été établies pour les taux d'impuretés des substances actives 1 et 2 avec un seuil de prise en compte des impuretés de 0,1 % pour la BP, ce que suit le laboratoire. Un maximum de 1,2 % d'impuretés total est demandé pour la substance active 1, et 0,5% pour la substance active 2. Le laboratoire possède les mêmes spécifications pour la substance active 1 mais est moins restrictif pour les impuretés totales de la substance 2.

Le plan d'action est envisagé ci-dessous.

### **III. 1. 3. Cas des substances apparentées**

Suite au rapport d'étude, il a été observé que le laboratoire ne satisfaisait pas aux exigences de la BP concernant les substances apparentées.

- **Observation :**

Pour les impuretés liées à la dégradation de la substance active 2, il est possible d'observer une incohérence entre les limites des impuretés de synthèse demandées par la BP et celles de dégradation. Le seuil d'impuretés de synthèse est fixé à 0,5% par la BP, tout comme celui des impuretés totales du produit fini. Il n'y a donc pas de tolérance d'impuretés de dégradation dans les spécifications développées dans la monographie.

L'apparition de produits de dégradation n'est pas prise en compte dans la monographie BP. Un risque de non-conformité est donc présent si l'actif utilisé est conforme mais proche des critères fixés pour les impuretés de synthèse totales dans la monographie du principe actif. Cette incohérence peut conduire à un risque de non-conformité à la BP du produit fini à sa date de péremption.

Le tableau 9 résume les exigences de la BP sur les substances actives.

<b>Substance active 1</b>	Matière première	Produit fini
Impuretés de synthèse totales	$\leq 0.8 \%$	N/A
Total des impuretés (synthèse et de dégradation)	N/A	$\leq 1,2 \%$
<b>Substance active 2</b>	Matière première	Produit fini
Impuretés de synthèse totales	$\leq 0.5 \%$	N/A
Total des impuretés (synthèse et de dégradation)	N/A	$\leq 0.5 \%$

N/A: non applicable

**Tableau 9 : Tableau des spécifications des impuretés de la British Pharmacopoeia sur un produit inhalé**

Il est important de souligner que la Pharmacopée Britannique ne satisfait pas aux exigences internationales des impuretés fixées par les ICH. En effet, dans les guidelines des ICH Q3 A

et B [44], il est demandé de contrôler, dans un premier temps, le seuil des impuretés des matières actives ou impuretés de synthèse et, dans un second temps, de contrôler les impuretés produites lors de la dégradation du médicament, ou impuretés de dégradation. Le total des impuretés du produit fini est la résultante des impuretés de synthèse et de dégradation.

Afin de respecter ces exigences, il est nécessaire de satisfaire aux normes des monographies des matières premières et du produit fini. Or, la Pharmacopée Britannique ne fait pas de distinction quantitative entre les impuretés de synthèse et celles de dégradation au sein de la monographie de produit fini.

- **Plan d'action :**

Le plan d'action établi pour ce défaut est d'évaluer l'impact des normes fixées par la BP et de calculer ainsi le risque de fournir des produits non conformes à la BP pour les produits inhalés (Ex : Inde).

Pour cela, une étude de stabilité permettrait d'évaluer la somme des produits de dégradation à 24 mois, afin de déterminer si les limites fixées par la British Pharmacopoeia sont atteignables avec la qualité des matières premières, les procédés de fabrication et les conditions de conservation utilisés.

La quantité maximale de produits de dégradation a été évaluée sur un échantillon de lots à péremption (soit 24 mois à 30°C, 65% HR) et recalculée en ajustant le seuil de prise en compte à 0.1 % selon les exigences de la BP pour le produit fini.

Sur 13 lots issus des stabilités à péremption, la quantité maximale de produits de dégradation trouvée est de 0.29 %.

Ainsi, en utilisant un actif riche en impuretés mais conforme aux spécifications de la monographie de la matière première lors de la fabrication, le risque de dépasser les critères d'acceptation de la BP du produit fini à la date de péremption est bien réel puisque le taux des produits de dégradation (hors impuretés de synthèse) est déjà de 0.29 %. Mais dans le pire des cas, si la somme des impuretés de synthèse du principe actif utilisé est de 0,49% (soit conforme car  $\leq 0,5\%$ ), la somme des impuretés de synthèse et des impuretés de dégradation peut être de 0,78% (= 0,49 + 0,29 %), soit supérieure à la norme fixée par la British Pharmacopoeia.

Cette incohérence entre les monographies du principe actif et du produit fini a été notifiée à la British Pharmacopoeia. D'autres entreprises pharmaceutiques ont également notifié ce point aux autorités de la Pharmacopée Britannique.

Le respect de la Pharmacopée Britannique étant demandé dans certains des états où le produit est commercialisé, le laboratoire doit pouvoir déterminer s'il lui est possible de suivre les normes de la BP.

En attendant la mise à jour de la monographie et, si l'argumentaire de l'incohérence observée dans la BP n'est pas accepté, un plan d'atténuation du risque a été élaboré.

- **Plan d'atténuation du risque :**

L'objectif du plan d'atténuation de risque est de pouvoir fixer une norme interne sur le taux d'impuretés de synthèse de la substance active 2, afin de respecter les limites des impuretés totales fixées par la BP. L'application de ce seuil permettrait de réduire la probabilité de non-conformité du produit fini à péremption à un seuil acceptable.

Une étude statistique a été menée, sur la base des dosages des impuretés totales sur les 13 lots précédents. Les résultats ont montré que le seuil maximum d'impuretés de synthèse pour la substance active 2 doit être  $\leq 0,16$  %.

Ce seuil ayant un impact direct sur le pourcentage de rejet de lots de matière première utilisés, une étude a été réalisée afin de vérifier l'impact sur l'acceptabilité de la substance active 2. L'ensemble des lots contrôlés sur les deux années précédant cette analyse satisfait à cette spécification.

Ainsi, l'utilisation de matière première contenant des taux faibles en impuretés de synthèse dans la fabrication des produits à destination des marchés demandeurs permettra de respecter les normes d'impuretés totales à libération.

### **III. 1. 4. Propositions aux autorités réglementaires**

Hormis les spécifications liées aux impuretés et l'automatisation de l'uniformité de la dose délivrée, l'ensemble des tests réalisés par le laboratoire est conforme à la Pharmacopée Britannique. La différence des concentrations utilisées pour leur réalisation n'impacte pas la qualité des analyses mais doit tout de même être expliquée.

La monographie étudiée a révélé un risque de ne pas satisfaire aux critères d'acceptation sur la somme des impuretés liées à la substance active 2 à la fin de la durée de conservation. Ce risque peut être dû aux causes suivantes :

- Une incohérence entre la monographie du principe actif en tant que matière première et la monographie du produit fini.



- Au fait que la durée de conservation du produit fini a été étendue à 24 mois par le laboratoire, avant l'élaboration et la publication de la monographie. Le laboratoire étant la source des données utilisées par la BP pour produire sa monographie, cette dernière a pu utiliser des données anciennes du laboratoire, où la date d'expiration du produit n'était que de 12 mois.

Deux solutions peuvent être utilisées afin de répondre aux différentes autorités réglementaires sur la conformité à la British Pharmacopoeia :

- Soumission d'un rapport contenant les différents documents élaborés par le laboratoire afin de justifier l'écart (argumentaire proposé sur les incohérences observées).
- Proposition d'une norme interne sur le taux d'impuretés de synthèse inférieure ou égale à 0.16% pour la substance active 2.

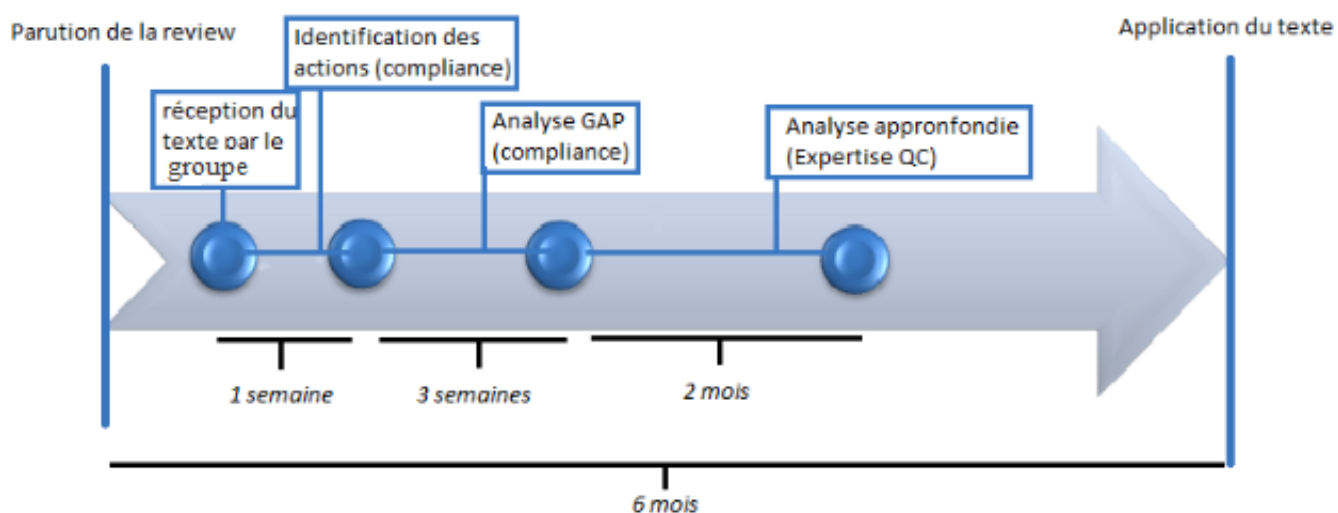
### **III. 1. 5. Suivi des actions**

Lorsque l'expert QC a rédigé son rapport, il sera transmis au service compliance.

Dans le cas présenté, les rapports seront soumis aux autorités compétentes et les actions de correction ou modification nécessaires seront effectuées.

Les différents changements ou la rédaction des justificatifs doivent être réalisés avant la date de parution du texte.

La chronologie des évènements et les délais des étapes sont présentés ci-dessous :



**Figure 4 : Chronologie des étapes de la review d'une monographie de la British Pharmacopoeia**

Cette figure montre que, si les délais sont respectés et que le traitement initial de l'information par le groupe est rapide, il restera 3 mois pour réaliser les changements de mise en conformité et les soumissions des rapports aux autorités compétentes. Tout dépassement des délais, dans l'une de ces étapes, entraînera donc une diminution de la durée de mise en place des modifications.

## III. 2. Cas des sous-traitants de l'industrie pharmaceutique

### III. 3. 1. Présentation et problématique

Depuis plusieurs années, les grands groupes pharmaceutiques et ceux de taille plus restreinte changent leur stratégie de production. Ils font appel à des sous-traitants. Ceux-ci, appelés aussi façonniers, sont des établissements pharmaceutiques qui produisent des médicaments et/ou dispositifs médicaux, dont ils ne sont pas propriétaires, c'est à dire qu'ils ne sont pas titulaires de l'AMM. Cette stratégie permet de répondre plus activement aux fluctuations du marché.

Ces façonniers sont donc dépendants des commandes effectuées par leurs clients (titulaires de l'AMM). La quantité de ces dernières influe directement sur leur chiffre d'affaires. Ainsi, ils cherchent à augmenter le nombre de spécialités produites et proposent une production pour l'ensemble des pays où le client va commercialiser ses médicaments.

Ces deux points font que le sous-traitant est également confronté à l'utilisation d'un grand nombre de pharmacopées différentes, augmentant ainsi la diversité des contrôles à effectuer. Or, quelque soit la taille du façonnier, il doit répondre, lui aussi, aux exigences des pharmacopées et donc maintenir une veille réglementaire pharmaceutique.

Pour toutes ces raisons, dans la plus grande majorité des cas, seule la gestion des *reviews* sera effectuée. La gestion des *drafts* ne sera pas une nécessité car l'entreprise ne pourra pas mettre les moyens nécessaires afin d'anticiper les changements.

### **III. 3. 2. Organisation de la veille réglementaire**

Selon les contrats établis entre le client et le sous-traitant, il est possible de trouver plusieurs organisations de la veille, qui peuvent, du reste, cohabiter.

- **Le client organise et met en place la veille :**

Dans cette organisation, c'est le client qui réalise toutes les étapes de recueil, analyse d'impact et modification des techniques d'analyse nécessaires pour ses produits.

Ce système unidirectionnel a pour avantage de diminuer fortement l'activité de veille du façonnier et de garantir au client la prise en compte des mises à jour des pharmacopées. Cette organisation évite les écarts et leurs conséquences sur la commercialisation des spécialités.

La veille des pharmacopées est dirigée par le client. Si ce dernier est un grand groupe, elle peut s'organiser de la même manière qu'une structure possédant ses unités de production et de contrôle, c'est à dire avec un service dédié. Suite à cela, les demandes de modification seront directement envoyées au sous-traitant qui aura pour charge de les mettre en place. Le laboratoire de contrôle commandera donc les équipements et effectuera les changements nécessaires sur les analyses afin de respecter les demandes des clients. Des audits peuvent être effectués afin de prouver leur bonne prise en compte.

Ce système nécessite une collaboration et une certaine ingérence du client chez le sous-traitant.

- **La veille réglementaire est organisée par le sous-traitant :**

Comme il a été vu précédemment, un service de veille d'un grand groupe pharmaceutique requiert des moyens humains et matériels importants. Pour une structure moindre, façonnier ou non, la différence de moyens disponibles est certaine. Un service de veille, dédié aux pharmacopées seules, peut être trop coûteux et une répartition des tâches en fonction des services doit être envisagée. Ainsi, dans cette organisation, le laboratoire de contrôle qualité est responsable de la veille des pharmacopées utilisées. Le meilleur moyen de bien gérer les contrôles est d'effectuer, une fois par an, un planning de sortie des pharmacopées. Cela permet de prévoir les changements et d'organiser leur prise en charge.

Les acteurs de la veille réglementaire sont des membres du personnel ayant une autre fonction principale dans l'entreprise. Ils seront donc des supports « occasionnels » de la veille, lorsque leur expertise est requise. De plus, afin de limiter le nombre d'acteurs, il est possible d'utiliser une seule personne prenant le rôle de collecteur de l'information, de chargé de documentation, d'expert et de coordinateur.

Pour le suivi des actions de mise en conformité, il est possible d'utiliser un outil de management de la qualité, comme les CAPA ou plan d'action correctif et préventif. Ce processus permet une revue régulière de l'avancée du processus de mise en conformité aux pharmacopées. Il a aussi l'avantage d'être présent et suivi dans la plupart des entreprises du médicament.

- **La veille réglementaire est organisée par le sous-traitant en collaboration avec le client :**

Dans cette organisation, le client s'engage à effectuer l'étape de recueil des informations. Cette organisation est comparable à celle d'un grand groupe dans lequel le rôle du client s'apparente à celui du service de centralisation de la veille. Une fois les informations extraites, elles sont envoyées au prestataire qui organise les étapes d'analyse d'écart et de mise en conformité.

En résumé, l'ensemble de ces organisations peuvent s'entrecroiser dans une même société. Le système de veille peut, d'ailleurs, être inclus dans le contrat entre le façonnier et le client.

Que ce soit pour les grandes ou petites entreprises, de nouvelles solutions de veille voient le jour, comme la collaboration avec des entreprises ne réalisant que de la veille documentaire. Ces sociétés indépendantes permettent de sous-traiter une partie de cette activité à des prestataires de veille.

**THÈSE SOUTENUE PAR : CHAMPEY Mickaël**

**TITRE : LE PROCESSUS DE VEILLE ET DE MISE EN CONFORMITE REGLEMENTAIRE EN LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE DANS UN CONTEXTE DE SPECIFICATIONS INTERNATIONALES MULTIPLES : EVOLUTIONS DES PHARMACOPEES ET IMPACTS SUR UN LABORATOIRE.**

## CONCLUSION

Les exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique sont nombreuses et contraignantes. Néanmoins, elles sont le garant des grands principes de la médecine qui sont de rétablir, préserver et promouvoir la santé, sans nuire au patient. Leur évolution est constante et dépendra du développement scientifique, mais aussi des transformations des sociétés qui les utilisent.

Les pharmacopées font partie de ces exigences, complétées par les Bonnes Pratiques de Fabrication, afin de permettre une production respectant la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Ces textes sont imprégnés de l'histoire de leur élaboration et des peuples qui les ont développés. Ils évoluent en même temps que ces derniers.

Ces pharmacopées, de par leur nombre, leur diversité ou encore l'internationalisation des entreprises du médicament, sont très complexes à suivre. Leur respect, dans les temps impartis, est source de difficultés pour les industriels. La veille réglementaire est un outil essentiel pour accompagner les entreprises pharmaceutiques dans cette démarche, mais son application est lourde et demande une organisation propre.

Cette thèse a eu pour objectif de présenter la veille réglementaire pharmaceutique appliquée aux pharmacopées, son organisation et ses modes de fonctionnement. Plusieurs schémas de suivi des évolutions des pharmacopées ont été proposés, en développant la collaboration

entre le service de veille réglementaire et le service de contrôle qualité. Ce processus peut différer d'une entreprise à l'autre, notamment en fonction des moyens pouvant être déployés.

De plus, un exemple de l'étude d'un texte a montré les démarches qui permettent d'une part, de vérifier la conformité aux pharmacopées, et d'autre part, d'analyser les conséquences des écarts. L'ensemble, rédigé sous forme de rapports, permettra de répondre aux autorités réglementaires par rapport à la conformité des textes.

La possibilité laissée aux entreprises d'être proactives sur les pharmacopées est un point essentiel de la veille réglementaire. Les nouvelles publications sous forme de drafts, donc soumises à commentaires, permettent d'identifier les méthodes et les spécifications qui ne peuvent être réalisées, ou qui ne tiennent pas compte des réalités industrielles. Cela donne la possibilité aux entreprises pharmaceutiques de pouvoir modifier les textes avant leur parution, plutôt que de devoir s'adapter à ceux-ci.

Malgré la mise en place de la veille, les écarts aux pharmacopées peuvent persister. Le rôle du pharmacien industriel est de veiller à ce que la santé des patients ne soient pas mise en danger par un non-respect des réglementations actuelles.

Entre la mondialisation de notre ère (ICH, harmonisation de certaines pharmacopée, accords commerciaux) et un nationalisme persistant (Brexit, multiplication des pharmacopées, multiplication des marchés), on peut se demander si l'avenir de la réglementation du médicament est prévisible.



**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 21/09/19

**LE DOYEN**



**Michel SEVE**

Pour la Présidence  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

**LE DIRECTEUR DE THESE :**

Catherine Grosset



**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :**

Catherine Grosset



# Bibliographie

[1] Combaz, J. « La pharmacopée ». Thèse d'exercice de pharmacie, présentée à l'Université scientifique et médicale de Grenoble. Novembre 1985.

[2] Dr. Nguyen Tran huan. Les « Pen-ts'ao » source de la science pharmaceutique de l'Extrême-Orient. *Archives intern, d'histoire des sciences*, 1961.

[3] Site de la direction européenne de la qualité des médicaments et soins de santé (EDQM). Contexte et missions de la Pharmacopée Européenne [en ligne]. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/Contexte-pharmacopée-européenne-50.html> (site consulté en septembre 2017).

[4] Site du CNTRL ou Centre National de Ressources textuelles et Lexicales. Etymologie, Pharmacopées [en ligne]. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/etymologie/pharmacop%C3%A9e> (site consulté en mai 2018)

[5] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bulletin officiel No 2015/12 *bis* Fascicule spéciale. Bonnes pratiques de fabrication chapitre 4 « Spécifications ». Novembre 2015.

[6] Site de l'International Council on Harmonisation. M4 : The Common Technical Document [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ich.org/products/ctd.html> (site consulté en aout 2017).

[7] International Council on Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions Q4B. 1er Novembre 2007.

[8] Conseil de l'Europe. STE 50 – Elaboration d'une pharmacopée européenne, 22.VII.1964. *DEQM*. [En ligne]. Disponible sur : <https://rm.coe.int/168006ff65> (site consulté en février 2018).

[9] Site de l'United States Pharmacopeia (USP) and the National Formulary (NF). USP-timeline [en ligne]. Disponible sur : <http://www.usp.org/about/usp-timeline> (site consulté en mars 2018).

[10] Site de l'US Food and Drug Administration. FDA Organization [en ligne]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm> (site consulté en avril 2018).

[11] Site de l'United States Pharmacopeia (USP) and the National Formulary (NF). Compounded Preparations Monographs (CPMs) [en ligne]. Disponible sur : <http://www.usp.org/compounding/compounded-preparation-monographs> (site consulté en novembre 2017).

[12] Site officiel de la Pharmacopée Chinoise. About ChP: The Chinese Pharmacopoeia; History of ChP; The Chinese Pharmacopoeia Commission [en ligne]. Disponible sur : <http://wp.chp.org.cn/en/content.html?id=ff8080814fd5ba0a014fd6f0402c0143> (site consulté en novembre 2017).

[13] Site de la Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA). About JPMA [en ligne]. Disponible sur : [http://www.jpma.or.jp/english/about\\_us/about\\_us.html](http://www.jpma.or.jp/english/about_us/about_us.html) (site consulté en janvier 2018)

- [14] Site de la Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA). Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan. [En ligne] 2015.  
<http://www.jpma.or.jp/english/parj/>. (site consulté en janvier 2018)
- [15] Site de la British Pharmacopoeia. BP Publications [En ligne].  
<https://www.pharmacopoeia.com/what-is-the-bp> (Site consulté en janvier 2018)
- [16] Site de la direction européenne de la qualité des médicaments et soins de santé (EDQM). Procédure de travail du groupe de discussion des pharmacopées. Pharmeuropa. Vol. 22, No. 4, Octobre 2010
- [17] United States Pharmacopoeia (USP) Convention. Rules and Procedures of the 2015-2020 council of experts. Février 2016
- [18] Site de la British Pharmacopoeia. Monograph development [En ligne].  
<https://www.pharmacopoeia.com/monograph-development> (site consulté en janvier 2018)
- [19] Zhang Wei, Chinese Pharmacopoeia Commission. « view of Chinese Pharmacopoeia Commission (ChPC) & Update of Chinese Pharmacopoeia (ChP), The Chinese and the European Pharmacopoeias Seminar ». October 17, 2016 Strasbourg, France.
- [20] Mayumi Shikano. Japanese Pharmacopoeia - Present and future. Mars 2015 *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*. [En ligne]. Disponible sur :  
<https://www.pmda.go.jp/files/000204337.pdf>. (site consulté en mai 2017)
- [21] System of Establishing Japanese Pharmacopoeia . *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)* [En ligne] Disponible sur :  
<https://www.pmda.go.jp/files/000218294.pdf> (site consulté en mai 2017)

[22] Histoire de l'International Council on Harmonisation (ICH). About ICH/ History [En ligne] Disponible sur: <http://www.ich.org/about/history.html> (site consulté en mai 2018)

[23] Organisation de l'International Council on Harmonisation (ICH). About ICH/ Missions [En ligne] Disponible sur: <https://www.ich.org/about/mission.html> (site consulté en mai 2018)

[24] Site de l'Organisation Mondiale de la Santé. Histoire [En ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/about/history/fr/> (site consulté en juin 2018)

[25] Documents fondamentaux, supplément 2006. Constitution de l'organisation mondiale de la santé. Chapitre 2 Fonctions, article 2. Organisation mondiale de la santé. 2006. Supplement page 2.

[26] Pharmacopée internationale (La) Troisième édition. Volume 4. Epreuves, méthodes et normes générales. Normes de qualité pour les substances, excipients et préparations pharmaceutique. Organisation mondiale de la santé. 1994. Préface.

[27] Procédure de travail du Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) (juin 2010). Pharmeuropa volume 22. Numéro 4. Octobre 2010. Pages 619 à 621.

[28] Guideline ICH Q4B. Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions. Version 4. Novembre 2007 [En ligne]. Disponible sur : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q4B/Step4/Q4B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B/Step4/Q4B_Guideline.pdf) (consulté en janvier 2018)

[29] Canadian Pharmaceutical GMP. Regulations Compared and Contrasted to USFDA GMPs. Richard K. Pire. Mai 2006. Page 40 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pda.org/docs/default-source/website-document>

library/chapters/presentations/metro/canadian-pharmaceutical-gmp-richard-pike.pdf?sfvrsn=4. (Site consulté en mai 2018)

[30] Bernat J.-P. et al. « Les contours de la veille », *Documentaliste-Sciences de l'Information* (04-2008), Vol. 45, p. 32-44. [En ligne] Disponible sur : [www.cairn.info/revue-documentaliste-sciences-de-l-information-2008-4-page-32.htm](http://www.cairn.info/revue-documentaliste-sciences-de-l-information-2008-4-page-32.htm). (Site consulté en mai 2018)

[31] Cacaly S. et al., (2008), *Dictionnaire de l'Information*, Armand Colin

[32] Normalisation Française. Prestations de veille. Prestations et prestations de mise en place d'un système de veille. XP x 50-053 (AFNOR, 1998).

[33] Ha. Seolin. Étude de faisabilité pour l'automatisation de veille réglementaire à moyens constants : le cas du Centre de documentation de l'expertise du Muséum national d'histoire naturelle. 2008. 107 p. Mémoire Titre professionnel de niveau 1, Sciences et techniques de l'information, INTD. 2008.

[34] Direction générale des entreprises (DGE), ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique. La qualité, levier de performance des PME de services Guide pratique – Edition 2016. Normes ISO 9001: 2015. Page 29.

[35] Thomas Audiffren. Contribution à la maîtrise des conformités légales en santé et sécurité au travail. Gestion et management. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, 2012. Français. NNT : 2012ENMP0048. pastel-00797483. Page 46.

[36] Le régime juridique des médicaments, article L. 5111-1 du CSP, directive 2003/83/CE modifiée. Site consulté sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament> (site consulté en juin 2019)

[37] Anaïs Kergoat. Thèse de doctorat en Pharmacie. Application d'une démarche DMAIC dans le cadre d'une problématique de compression. Décembre 2016. Pages 18; 23-51.

[38] USP-NF. General notices and requirements. 6. Testing practices and procedures. Version 24/07/2019, official 1/05/2019.

[39] Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO (World Health Organization) Technical Report Series, No. 953, 2009  
Document consulté en ligne sur :

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf> (site consulté en novembre 2018)

[40] Guide Technique pour l'élaboration des monographies EDQM Edition 2008 [en ligne]. Site consulté sur :

[https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Guide\\_technique\\_pour\\_l\\_elaboration\\_des\\_monographies\\_de\\_vaccins\\_et\\_autres\\_medicaments\\_immunologiques\\_humains.pdf](https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Guide_technique_pour_l_elaboration_des_monographies_de_vaccins_et_autres_medicaments_immunologiques_humains.pdf) (site consulté en avril 2018)

[41] International Council on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Stability testing of new drug substances and products – ICH Q1A(R2) Step 4, February 2003.

[42] Code de la santé publique. Article Article R5121-150. 10 novembre 2012. [En ligne]. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026596752&idSectionTA=LEGISCTA000006196559&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180930> (Consulté en mars 2018)

[43] Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. The pharmacopoeia. An important pillar of drug safety. Décembre 2006 ;49(12):1205-11. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17149662> (Consulté en janvier 2018)

[44] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products, June 2006 CPMP/ICH/2738/99. ICH Q3A (R2) Impurities in new Drug Substance, October 2006 CPMP/ICH/2737/99.



# Annexes

Annexe 1: exemple d'une monographie de la British Pharmacopoeia

## **Paracetamol and Caffeine Tablets**

### General Notices

### Action and use

Analgesic; antipyretic.

### DEFINITION

*Paracetamol* and Caffeine Tablets contain *Paracetamol* and Caffeine.

The tablets comply with the requirements stated under Tablets and with the following requirements.

#### Content of *paracetamol*, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

95.0 to 105.0% of the stated amount.

#### Content of caffeine, C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

95.0 to 105.0% of the stated amount.

### IDENTIFICATION

- A. Shake a quantity of the powdered tablets containing 0.5 g of *Paracetamol* with 20 mL of *acetone*, filter and evaporate the filtrate to dryness. The *infrared absorption spectrum* of the residue, Appendix II A, is concordant with the *reference spectrum* of *paracetamol* (RS 258).
- B. Shake a quantity of the powdered tablets containing 0.1 g of Caffeine with 10 mL of *water* for 5 minutes, filter and add 10 mL of 1M *sodium hydroxide*. Extract with three 30-mL quantities of *dichloromethane*, washing each extract with the same 10 mL of *water*. Filter the combined extracts through absorbent cotton and evaporate the filtrate to dryness. Dissolve 10 mg of the residue in 1 mL of *hydrochloric acid*, add 0.1 g of *potassium chlorate*, evaporate to dryness in a porcelain dish and expose to ammonia vapour. A pink colour is observed.
- C. In the Assay for caffeine, the chromatogram obtained with solution (1) shows a principal peak with the same retention time as the principal peak in the chromatogram obtained with solution (2).

### TESTS

#### Dissolution

Comply with the requirements for Monographs of the British Pharmacopoeia in the *dissolution test for tablets and capsules*, Appendix XII B1.

#### TEST CONDITIONS

- (a) Use Apparatus 2 and rotate the paddle at 50 revolutions per minute.  
(b) Use 900 mL of *phosphate buffer pH 5.8* at a temperature of 37°, as the medium.

#### PROCEDURE

After 45 minutes, withdraw a 20 mL sample of the medium and filter. Carry out the method for *liquid chromatography, Appendix III D*, using the following solutions.

##### **For paracetamol**

- (1) Use the filtered dissolution medium, diluted with *phosphate buffer pH 5.8*, if necessary, to produce a solution expected to contain 0.005% w/v of *Paracetamol*.
- (2) 0.005% w/v *paracetamol BPCRS* in *phosphate buffer pH 5.8*.

#### CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

The chromatographic conditions described under Assay for *paracetamol* may be used.

#### DETERMINATION OF CONTENT

Calculate the content of  $C_8H_9NO_2$  in the medium using the declared content of  $C_8H_9NO_2$  in *paracetamol BPCRS*.

##### **For caffeine**

- (1) Use the filtered dissolution medium, diluted with *phosphate buffer pH 5.8*, if necessary, to produce a solution expected to contain 0.001% w/v of Caffeine.
- (2) 0.001% w/v solution of *caffeine BPCRS* in *phosphate buffer pH 5.8*.

#### CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

The chromatographic conditions described under Assay for *paracetamol* may be used but with a detection wavelength of 220 nm.

#### DETERMINATION OF CONTENT

Calculate the content of  $C_8H_{10}N_2O_2$  in the medium using the declared content of  $C_8H_{10}N_2O_2$  in *caffeine BPCRS*.

#### **Related substances**

Carry out the method for *liquid chromatography, Appendix III D*. Prepare the solutions immediately before use and protect from light.

- (1) Shake a quantity of the powdered tablets containing 0.5 g of *Paracetamol* with 50 mL of the mobile phase for 10 minutes and filter.
- (2) Dilute 1 volume of solution (1) to 100 volumes with the mobile phase and dilute 1 volume of the resulting solution to 10 volumes with the mobile phase.
- (3) 0.001% w/v each of *4-aminophenol* and *paracetamol BPCRS* in the mobile phase.
- (4) Dilute a 0.01% w/v solution of *4'-chloroacetanilide* in *methanol* with the mobile phase to produce a solution containing 0.00001% w/v of *4'-chloroacetanilide*.

#### CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

- (a) Use a stainless steel column (25 cm × 4.6 mm) packed with *octylsilyl silica gel for chromatography* (5 μm) (Zorbax Rx C8 is suitable).
- (b) Use isocratic elution and the mobile phase described below.
- (c) Use a flow rate of 1.5 mL per minute.
- (d) Use a column temperature of 35°.
- (e) Use a detection wavelength of 245 nm.
- (f) Inject 50 μL of each solution.
- (g) For solution (1), allow the chromatography to proceed for 12 times the retention time of the principal peak.

#### MOBILE PHASE

250 volumes of *methanol* containing 1.15 g of a 40% w/v solution of *tetrabutylammonium hydroxide*, 375 volumes of 0.05M *disodium hydrogen orthophosphate* and 375 volumes of 0.05M *sodium dihydrogen orthophosphate*.

#### SYSTEM SUITABILITY

The test is not valid unless, in the chromatogram obtained with solution (3), the *resolution factor* between the two principal peaks is at least 4.0.

#### LIMITS

In the chromatogram obtained with solution (1):

the area of any peak corresponding to 4-aminophenol is not greater than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with solution (3) (0.1%);

the area of any peak corresponding to 4'-chloroacetanilide is not greater than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with solution (4) (10 ppm);

the area of any other *secondary peak* is not greater than the area of the peak due to *paracetamol* in the chromatogram obtained with solution (2) (0.1%);

the total area of any other *secondary peaks* is not greater than 5 times the area of the peak due to *paracetamol* in the chromatogram obtained with solution (2) (0.5%).

## ASSAY

### For *paracetamol*

Weigh and powder 20 tablets. Carry out the method for *liquid chromatography*, Appendix III D, using the following solutions protected from light.

(1) Shake a quantity of the powdered tablets containing 0.5 g of *Paracetamol* with 100 mL of the mobile phase for 10 minutes, dilute to 200 mL with the same solvent, filter through a glass-fibre filter (Whatman GF/C is suitable) and dilute 5 mL of the filtrate to 250 mL with the mobile phase.

(2) 0.005% w/v of *paracetamol BPCRS* in the mobile phase.

#### CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

(a) Use a stainless steel column (10 cm x 4.6 mm) packed with *octadecylsilyl silica gel for chromatography* (5 µm) (Nucleosil C18 is suitable).

(b) Use isocratic elution and the mobile phase described below.

(c) Use a flow rate of 1.5 mL per minute.

(d) Use an ambient column temperature.

(e) Use a detection wavelength of 243 nm.

(f) Inject 20 µL of each solution.

#### MOBILE PHASE

0.01M *sodium pentanesulfonate* in a mixture of 22 volumes of *methanol* and 78 volumes of *water*, the pH of the solution being adjusted to 2.8 using *2M hydrochloric acid*.

#### DETERMINATION OF CONTENT

Calculate the content of C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> in the tablets using the declared content of C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> in *paracetamol BPCRS*.

### For *caffeine*

Weigh and powder 20 tablets. Carry out the method for *liquid chromatography*, Appendix III D, using the following solutions protected from light.

(1) Shake a quantity of the powdered tablets containing 30 mg of Caffeine with 100 mL of the mobile phase for 10 minutes, filter through a glass-fibre filter (Whatman GF/C is suitable) and dilute 5 mL of the filtrate to 50 mL with the mobile phase.

(2) 0.003% w/v of *caffeine BPCRS* in the mobile phase.

#### CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

The chromatographic conditions described under Assay for *paracetamol* may be used but using a detection wavelength of 220 nm.

#### DETERMINATION OF CONTENT

Calculate the content of C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the tablets using the declared content of C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in *caffeine BPCRS*.

## LABELLING

The label states the quantities of *Paracetamol* and Caffeine

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes*



# 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(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

LE PROCESSUS DE VEILLE ET DE MISE EN CONFORMITE REGLEMENTAIRE  
EN LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE DANS UN CONTEXTE DE  
SPECIFICATIONS INTERNATIONALES MULTIPLES : EVOLUTIONS DES  
PHARMACOPEES ET IMPACTS SUR UN LABORATOIRE.

RESUME :

Les pharmacopées sont des ouvrages contenant le savoir de l'élaboration des remèdes. Leur objectif est d'harmoniser les pratiques de conception et de contrôle des médicaments afin de garantir un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité acceptable. Les pharmacopées sont amenées à évoluer et leur suivi est devenu une obligation dans chaque pays où est commercialisé le médicament. Il est donc nécessaire, pour les entreprises pharmaceutiques, de surveiller ces évolutions. Pour cela, la connaissance du processus de mise à jour d'une pharmacopée est essentielle. De plus, il est possible pour les entreprises du médicament, de participer activement à l'amélioration des pharmacopées afin de devenir acteurs de celles-ci. Cette collaboration entre les entreprises et les instances réglementaires permet d'avoir une meilleure cohérence entre les textes des pharmacopées et la réalité industrielle. Les ressources déployées pour ces tâches sont différentes d'une entreprise à l'autre, mais une organisation des processus de gestion de la veille réglementaire est essentielle en définissant les acteurs, leurs tâches et des méthodes pour les accompagner. Les modifications des pharmacopées ont un impact direct sur le laboratoire de contrôle qualité qui doit donc être inclus dans cette organisation afin d'utiliser son expertise.

MOTS CLÉS : Pharmacopées ; Veille réglementaire ; Contrôle Qualité

FILIÈRE : Pharmacie Industrielle