



**HAL**  
open science

# La vérification continue des procédés de fabrication pharmaceutique : contexte, réglementation et implémentation d'un système CPV au sein d'un site de fabrication de substances actives pharmaceutiques

Claire Bonnet

## ► To cite this version:

Claire Bonnet. La vérification continue des procédés de fabrication pharmaceutique : contexte, réglementation et implémentation d'un système CPV au sein d'un site de fabrication de substances actives pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03579838

**HAL Id: dumas-03579838**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03579838>**

Submitted on 18 Feb 2022

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

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



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THESE D'EXERCICE

pour le

DÎPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 08/10/2021

Par

**Claire BONNET**

La vérification continue des procédés de fabrication pharmaceutique : contexte,  
règlementation et implémentation d'un système CPV au sein d'un site de  
fabrication de substances actives pharmaceutiques

Directeur de Thèse : **M. Jean-Michel CARDOT**

**Jury**

Président : **M. Jean-Michel CARDOT** Pharmacien - Professeur des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Erick BEYSSAC** Pharmacien - Professeur des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Mathieu WASIAK** Pharmacien hospitalier  
CHU Gabriel Montpied

**M. Nicolas JEZIOROWSKI** Responsable Excellence Opérationnelle  
Minakem Dunkerque Production





UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THESE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 08/10/2021

Par

**Claire BONNET**

La vérification continue des procédés de fabrication pharmaceutique : contexte,  
réglementation et implémentation d'un système CPV au sein d'un site de  
fabrication de substances actives pharmaceutiques

Directeur de Thèse : **M. Jean-Michel CARDOT**

**Jury**

Président : **M. Jean-Michel CARDOT** Pharmacien - Professeur des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Erick BEYSSAC** Pharmacien - Professeur des Universités  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Mathieu WASIAK** Pharmacien hospitalier  
CHU Gabriel Montpied

**M. Nicolas JEZIOROWSKI** Responsable Excellence Opérationnelle  
Minakem Dunkerque Production

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Jean-Michel CARDOT, Directeur de Thèse, d'avoir accepté de me suivre dans la rédaction de cette thèse, pour ces bons conseils et sa disponibilité.

Je remercie également les membres de mon jury, Messieurs Erick BEYSSAC et Mathieu WASIAK, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie également Nicolas JEZIOROWSKI, pour avoir accepté de faire également partie de mon jury et pour m'avoir soutenue durant le développement de ce projet, pour m'avoir apporté son aide et son regard expert en validation des procédés. Son appui lors des différentes étapes du projet a été bénéfique et m'a permis de gagner en compétences.

Merci également à Nathalie GUERLET, Responsable Assurance Qualité chez Minakem Dunkerque Production, pour son soutien sans faille depuis le début, pour m'avoir confié des missions diverses et variées lors de mon arrivée chez Minakem, et pour m'avoir fait suffisamment confiance pour m'engager dans son équipe.

Un grand merci à l'ensemble des professeurs et collaborateurs de la Faculté de Pharmacie de l'Université Clermont Auvergne. Ces années resteront de très bons souvenirs pour moi. Vous avez su nous transmettre votre savoir, tout en nous faisant comprendre que Pharmacien n'était pas qu'un métier, mais était surtout un engagement envers la santé et les malades. C'est pourquoi je suis fière de clôturer ces études par cette thèse, accomplissement de toutes ces années.

Un immense merci à mes parents et mon frère, sans qui rien de tout ceci n'aurait pu être possible. Votre soutien sans faille, vos mots rassurants, vos bras réconfortants, et vos sourires motivants. Depuis le début de ma scolarité et de mes études supérieures, j'essaye de vous rendre fiers. Cette thèse est également pour vous, pour vous montrer qui je suis devenue grâce à vous. Merci pour tout.

Un grand merci également à Tata Kalie. Merci d'avoir toujours été là pour moi, et de continuer à l'être.

Je remercie également l'ensemble de mes proches, Tonton Fred, Jules, Pascal et Marie-Hélène, ainsi que Baptiste et Sarah. Merci pour votre présence, votre soutien et vos sourires.

A Maxime, sans qui je ne serai sûrement pas celle que je suis aujourd'hui. Pour ton soutien sans faille, ton amour sans égal. Pour nos souvenirs de fac, nos danses endiablées sur la piste du Middle Night, pour nos soirées Facetime, pour nos 2 ans à distance, pour ta patience, pour l'Euro de chance, et aussi et surtout, pour ta folie ; Merci.

A mes amis de la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand : Tessie, Nora, Tiphaine, Thibault, Anastasyia, Melissa, Vincent et tous les autres ! Pour tous les bons moments passés durant ces 6 années d'études, pour ces week-ends d'intégration, pour ces galas, pour ces soirées, pour ces afterworks au Pascal, pour ces jeudis soir endiablés, pour tous ces vendredis matins qu'on a maudit.

A mes meilleures amies, Orlane et Manon, qui me soutiennent depuis de nombreuses années, je voudrais leur dire merci pour leur écoute, leur soutien, et pour tous les bons moments passés ensemble.

Je remercie également l'ensemble du personnel de Minakem Dunkerque Production et plus particulièrement l'équipe Assurance Qualité, pour leur accueil, leur bonne humeur, pour tout ce qu'ils m'ont transmis jusqu'ici, et ce qu'ils me transmettront encore pendant quelques années.

Et à toi, bien sûr. Je te remercie d'avoir existé, pour m'avoir fait comprendre ce qu'était la vie. La bataille n'est pas terminée. Cette thèse est un coup que je te donne, pour te montrer que je n'ai pas peur, que je ne fléchis pas, que la vie continue, et qu'elle est belle !

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET DEFINITIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
1. <i>L'industrie pharmaceutique et chimique</i> :.....	13
1.1. L'industrie pharmaceutique : ses acteurs.....	13
1.2. Le médicament, sa composition.....	13
1.3. L'industrie chimique : sa place dans la chaîne du médicament.....	14
1.4. Un système qualité aussi robuste que l'industrie pharmaceutique.....	14
2. <i>Les procédés de fabrication : validés et surveillés</i> .....	16
2.1. La particularité des procédés de fabrication chimique.....	16
2.2. Validation des procédés dans l'industrie chimique :.....	19
2.2.1. Les bases réglementaires.....	19
2.2.1.1. BPF Partie 2 : Chapitre 12.....	19
2.2.1.2. Bonnes Pratiques de Fabrication : Annexe 15.....	20
2.2.2. Et après la validation ?.....	21
2.3. Surveillance des procédés de fabrication : quels outils pour quelle surveillance ?.....	21
2.3.1. Analyse de libération, au plus près de la fabrication.....	22
2.3.2. Revues Qualité Produit (RQP).....	22
2.3.2.1. Exigences réglementaires.....	22
2.3.2.2. Détection de dérives ou tendances.....	23
2.3.3. Vérification de la capacité d'un procédé.....	29
2.3.3.1. Cp ou Pp : la capacité intrinsèque (5).....	30
2.3.3.2. Cpk ou Ppk : l'indicateur de dérèglement(5).....	32
2.3.3.3. Utilisation.....	35
2.4. Un autre outil : la vérification continue des procédés.....	36
2.4.1. Définitions.....	36
2.4.2. Exigences réglementaires.....	37
2.4.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 15 : (3).....	37
2.4.2.2. ICHQ10.....	39
2.4.2.3. Ligne directrice de la FDA.....	40
2.4.2.4. Ligne directrice de l'Agence Européenne du Médicament (9).....	43

2.4.3.	Discussion.....	44
3.	<i>Mise en place d'un systeme de surveillance des procédés de fabrication.....</i>	<i>48</i>
3.1.	État des lieux.....	49
3.1.1.	Validation.....	49
3.1.2.	Suivi.....	49
3.1.3.	Gestion de la production.....	50
3.2.	Lancement du projet.....	51
3.2.1.	Benchmarking.....	51
3.2.2.	Recherches réglementaires.....	52
3.2.3.	Implication de la R&D : .....	52
3.2.4.	De la stratégie à la procédure.....	52
3.2.5.	Présentation du projet.....	53
3.3.	Méthodologie proposée.....	55
3.3.1.	Grille de décision : Mise en évidence des procédés de fabrication à risque.....	55
3.3.1.1.	Contexte du produit et de son procédé de fabrication.....	56
3.3.1.2.	Vérification de l'état validé.....	57
3.3.1.3.	Ratio déviations / lots produits.....	57
3.3.1.4.	Modifications/Améliorations déjà proposées.....	57
3.3.1.5.	Pourquoi un équivalent d'analyse de risque ? .....	57
3.3.1.6.	Niveau de suivi du produit.....	57
3.3.1.7.	Les exigences du client.....	59
3.3.1.8.	Le questionnement des intermédiaires.....	60
3.3.1.9.	La fréquence de revue et de rapport CPV.....	60
3.3.2.	Sélection des paramètres de procédés et analytiques à suivre.....	60
3.3.3.	Le rapport CPV.....	64
3.3.4.	Intégration de la CPV dans le système qualité.....	64
3.3.4.1.	Phase d'implémentation.....	65
3.3.5.	Opportunités d'améliorations.....	67
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>71</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>72</b>
	<b>Annexe I : Grille de décision – choix du niveau de suivi CPV.....</b>	<b>75</b>
	<b>Annexe II : Tableau d'évaluation des paramètres procédés à intégrer au système CPV.....</b>	<b>78</b>
	<b>Annexe III : Tableau d'évaluation des résultats analytiques à intégrer au système CPV.....</b>	<b>79</b>

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

### **FIGURES**

Figure 1 : Rendements chimiques des lots d'API fabriqués entre 2015 et 2019 (RQP Minakem).....	17
Figure 2 : Suivi des titres des lots d'API fabriqués entre 2015 et 2019 (RQP Minakem).....	18
Figure 3 : Illustration de la courbe en cloche ou courbe de Gauss, répondant à la loi Normale (5) .....	24
Figure 4 : Illustration des causes spéciales et causes communes de dérives (5) .....	25
Figure 5 : Représentation graphique des limites UCL/LCL par rapport à une courbe de Gauss.....	26
Figure 6 : Illustration de résultats dans les tendances et dans les spécifications .....	27
Figure 7 : Illustration de résultats hors tendances et dans les spécifications .....	28
Figure 8 : Illustration de résultats hors tendances et hors spécifications .....	28
Figure 9 : Illustration de la capabilité intrinsèque d'un procédé .....	31
Figure 10 : Illustration de la capabilité intrinsèque d'un procédé en cas de dérèglement.....	32
Figure 11 : Illustration des distances D1 et D2 pour le calcul de la capabilité de dérèglement .....	33
Figure 12 : Exemple de procédé dérèglement avec D2 inférieur à $3\sigma$ .....	33
Figure 13 : Illustration des teneurs en Magnésium des lots d'un API fabriqué sur 5 ans (RQP Minakem).....	34
Figure 14 : Implémentation de la CPV au sein d'un système de management de la qualité .....	37
Figure 15 : Vérification continue des procédés intégrés au cycle de vie d'un procédé de fabrication.....	40
Figure 16 : Illustration des PAR, NOR et limites du mode opératoire de fabrication .....	54
Figure 17 : Flux des critères mis en place dans la grille de décision, pour le choix du niveau de suivi des produits.....	56
Figure 18 : Flux général des 3 niveaux de suivi des produits .....	59
Figure 19 : Flux des critères applicables pour le choix des paramètres à suivre .....	61

Figure 20 : Règle statistique numéro 1 .....	63
Figure 21 : Règle statistique numéro 2 .....	63
Figure 22 : Règle statistique numéro 3 .....	63
Figure 23 : Flux du système CPV intégré au système qualité actuel.....	65
Figure 24 : PDCA du système CPV mis en place.....	67
Figure 25 : analyse SWOT sur le projet CPV .....	70

### **TABLEAUX**

Tableau I : Tableau comparatif des capacités calculées pour les rendements et les analyses d'un API, au cours des 5 dernières années.....	36
---	----

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET DEFINITIONS**

**ALCOA** : initiales des 5 grands principes régissant l'intégrité des données :

A : Attribuable (Attribuable)

L : Lisible (Lisible)

C : Contemporaneous (Contemporaine)

O : Original (Originale)

A : Accurate (Exacte)

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

**API** : Active Pharmaceutical Ingredients : substances actives pharmaceutiques

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CAPA** : Corrective actions and Preventive actions : actions correctives et actions préventives

**CDMO** : Contract Development and Manufacturing Organization : organisation sous-traitante de recherche et développement sous contrat,

**CGMP** : Current Good Manufacturing Practices (FDA)

**Cp/Cpk** : Capabilité

**CPP** : Critical Process Parameter : Paramètre critique du procédé

**CPV ou VPC** : Continued Process Verification : vérification continue des procédés

**CQ** : Contrôle Qualité

**CQA** : Critical Quality Attributes : Attribut Qualité Critique

**CTD** : Common Technical Document : format de dossier d'enregistrement des médicaments

**DCS** : Distributed Control System : système numérique de contrôle-commande : système automatisé de gestion de la production

**DMF** : Drug Master File ou Active Substance Master File : document de référence sur la production d'actifs pharmaceutiques

**EMA** : European Medicines Agency : Agence européenne des médicaments

**ERP** : Enterprise Resource Planning ou progiciel de gestion intégré : système de gestion opérationnelle d'une entreprise.

**FDA** : Food and Drug Administration (administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

**ICH** : International Conference of Harmonization : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

**IPC** : In process Control : Contrôle en cours de production

**LCL** : Lower Control Limit : Limite inférieure de contrôle

**LIMS** : Laboratory Information Management System : système automatisé de contrôle et d'enregistrement des laboratoires

**LSL** : Lower Specification Limit : limite inférieure de spécification

**MSP** : Maitrise Statistique des Processus

**NOR** : Normal Operating Range : étendue de travail usuelle

**OOS** : Out of Specifications : Résultats hors des spécifications

**OOT** : Out of Trend : Résultats hors des tendances

**PAR** : Proven Acceptable Range : étendue acceptable

**Pp/Ppk** : Capabilités

**QBD** : Quality by design (ICHQ8), qualité par les plans d'expériences

**RQP ou PQR** : Revue Qualité Produit

**Recette** : Marche à suivre d'un procédé de fabrication préprogrammée dans un logiciel de pilotage.

**RPN** : Numéro de Priorité de Risque

**RSM** : Registered Starting Material : Matière première enregistrée : une matière première, un intermédiaire ou une substance médicamenteuse qui est utilisée dans la production d'un API et qui est incorporée en tant que fragment structurel important dans la structure de celui-ci.

**SPC** : Statistical Process Control : Contrôle statistique des procédés

**UCL** : Upper Control Limit : limite supérieure de contrôle

**USL** : Upper Specification Limit : limite supérieure de spécification

## **INTRODUCTION**

La qualité des produits de santé est la priorité de chaque salarié des entreprises pharmaceutiques, et plus particulièrement du pharmacien. Le but est d'assurer aux patients, une sécurité de prise et une efficacité d'action, pour prévenir ou guérir une maladie.

Les règles établies par les autorités compétentes, tant françaises qu'internationales, demandent une rigueur et une traçabilité de l'ensemble des étapes de production d'un médicament : en partant de la fabrication du principe actif pharmaceutique, molécule conférant l'action immunologique, pharmacologique ou nutritionnelle au médicament, jusqu'à la formulation finale.

Les laboratoires pharmaceutiques responsables de la fabrication de médicaments se fournissent en substances actives pharmaceutiques auprès d'usines chimiques, parfois spécialisées dans la chimie pharmaceutique.

Ces entreprises, au même titre que n'importe quelles entreprises du médicament, sont soumises aux Bonnes Pratiques de Fabrication et plus particulièrement la partie 2. La qualité de leur produit se doit d'être aussi exemplaire que les médicaments finaux : la sécurité et l'efficacité de ceux-ci en dépendent.

Cette qualité doit d'être la même pour tous les lots fabriqués d'un même produit, quelles que soient les personnes travaillant sur le procédé de fabrication et quel que soit l'analyste des échantillons du produit fini. Le niveau de qualité est exigé aussi bien par le client (industrie pharmaceutique) que par les autorités compétentes. Ces requis sont les objectifs de toutes les personnes évoluant dans le département de la qualité et dans tous les autres secteurs.

Cependant, tout au long de la vie d'un procédé de fabrication, des changements majeurs ou mineurs peuvent intervenir. Une fois la production lancée depuis plusieurs années, comment vérifier la conformité du produit et fiabilité du procédé de fabrication ? Comment assurer aux clients que les procédés de fabrication ne présentent pas de dérives, ne montrent pas de défaillances, et produisent toujours, quelles que soient les conditions, les mêmes substances pharmaceutiques, avec la même exigence de qualité, la même robustesse et répétabilité que les premiers lots ?

Pour assurer cela, la vérification continue des procédés de fabrication est nécessaire. Celle-ci est parfois présente dans de nombreux laboratoires sans pour autant être clairement identifiée comme telle. Les services de production surveillent certains paramètres des procédés de fabrication dits critiques ou clés, ou ayant un impact potentiel sur le rendement, le taux d'impuretés, la teneur résiduelle en solvant... Ils sont mis en évidence, suivis et contrôlés.

Les exigences réglementaires commencent à voir le jour concernant cette vérification continue. Mais alors, comment formaliser le travail déjà effectué ? Quel système qualité peut être mis en place pour répondre aux exigences ? Quel est le niveau de qualité demandé par les autorités ? Peut-on mettre un système en place tout en restant conscient des moyens financiers et humains qui peuvent être investis dans un nouveau système qualité ?

Ce travail ne couvre que les principes actifs obtenus par synthèse chimique. Le but est d'évaluer la mise en place d'une vérification continue sur un site de fabrication de substances actives pharmaceutiques obtenue par synthèse chimique.

Ce travail se compose de 4 parties. Nous verrons tout d'abord les particularités de l'industrie chimique pharmaceutique ainsi que ces requis réglementaires. Nous traiterons ensuite des procédés de fabrication, leur validation. Nous introduirons ensuite la surveillance des procédés de fabrication, avec une introduction à la vérification continue des procédés.

Et enfin dans une dernière partie, nous présenterons la stratégie adoptée afin d'implémenter un système de vérification continue des procédés, au sein d'une entreprise de chimie pharmaceutique : le déroulé du projet, la stratégie établie ainsi que le retour d'expérience de ce projet.

## **1. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET CHIMIQUE :**

### **1.1. L'industrie pharmaceutique : ses acteurs**

L'industrie du médicament est un ensemble de filières, ayant pour but commun de fournir aux patients, les médicaments dont ils ont besoin.

Ces filières communiquent entre elles, tout au long du cycle de vie du médicament. Le fabricant, l'exploitant, le distributeur contribuent ensemble à fournir en médicaments les pharmacies de ville ou les pharmacies à usage intérieur.

### **1.2. Le médicament, sa composition**

Le médicament tel qu'on le connaît, possède la définition suivante :

*« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (1)*

Il s'agit d'une spécialité pharmaceutique constituée d'une ou plusieurs substances actives (API) et d'excipients. La fabrication en est industrialisée afin de garantir une qualité constante, lot après lot.

Les excipients peuvent être divers et variés. Ils permettent la formulation de la substance pharmaceutique et confèrent des caractéristiques diverses aux formes pharmaceutiques en particulier sur la libération.

Le principe actif pharmaceutique est la molécule qui confère l'action au médicament. La qualité du médicament final dépend en grande partie de la qualité du principe actif pharmaceutique.

### **1.3. L'industrie chimique : sa place dans la chaîne du médicament**

Les molécules actives sont fabriquées, pour certaines, par des usines chimiques, et sont parfois la propriété de grands groupes pharmaceutiques. Celles-ci sont soumises à des Bonnes Pratiques de Fabrication, au même titre que les industries pharmaceutiques qui fabriquent les médicaments. Ces bonnes pratiques de fabrication en chimie pharmaceutique font l'objet d'un texte harmonisé (ICH Q7a) (2) repris dans la partie II des BPF sous le titre « Bonnes Pratiques de Fabrication des Substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ». Propriétaires ou non des synthèses de fabrication, l'industrie chimique est souvent un CDMO : un sous-traitant fournisseur des grandes industries pharmaceutiques internationales, qui sont alors ses clients.

L'usine chimique est le maillon initial du cycle de l'industrie pharmaceutique. En tant que sous-traitant, elle doit fabriquer des molécules conformes aux exigences clients et réglementaires. En effet, les procédés de fabrication des principes actifs sont décrits dans les dossiers réglementaires des médicaments finaux (dossier CTD partie 3.2.S) et peuvent faire l'objet d'un DMF ou d'un certificat de conformité à la pharmacopée. Le principe actif a son propre procédé de fabrication, validé et ses propres spécifications. Celles-ci doivent être respectées.

### **1.4. Un système qualité aussi robuste que l'industrie pharmaceutique**

Comme expliqué précédemment, les principes actifs pharmaceutiques sont soumis aux Bonnes Pratiques de Fabrication partie 2 (équivalent à l'ICH Q7 A). Pour atteindre l'objectif précédemment cité, à savoir, fabriquer un produit conforme aux exigences, l'entreprise chimique doit, au même titre que l'industriel pharmaceutique, assurer la gestion et le contrôle d'un système qualité. Celui-ci doit être conçu et mis en œuvre en respectant les bonnes pratiques de fabrication, le contrôle de la qualité et la gestion du risque qualité. (3) Ce système doit permettre le maintien de la qualité des principes actifs pharmaceutiques tout au long de leur fabrication.

Les bonnes pratiques de fabrication d'un API incluent : « *toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.* »(3)

De plus, ces bonnes pratiques stipulent que « *le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées.* » (3)

Les API sont fabriqués selon un procédé de fabrication validé, et peuvent être contrôlés pendant leur fabrication via des IPC. Leur analyse finale, réalisée par une unité indépendante de la production, vérifie leur conformité avec les spécifications imposées par les clients ou par les pharmacopées. Un processus de revue et de libération des lots doit également exister et est sous la responsabilité de « l'unité qualité ». (3)

Tout au long de ce processus de fabrication et de libération, des systèmes tels que la gestion des déviations, les CAPA (Actions Correctives et Actions Préventives), la gestion des modifications, la validation des procédés, le management du risque doivent exister afin d'assurer la maîtrise des procédés de fabrication, des méthodes d'analyses et assurent ainsi la maîtrise du système qualité. Tout ceci ayant toujours pour but final, d'assurer la sécurité des patients.

Ainsi, nous venons de montrer que le système qualité d'un sous-traitant chimique doit être aussi robuste qu'une usine pharmaceutique. Qu'en est-il des procédés de fabrication ? Ce point sera abordé dans le paragraphe suivant.

## **2. LES PROCÉDES DE FABRICATION : VALIDES ET SURVEILLÉS**

### **2.1. La particularité des procédés de fabrication chimique**

Les procédés de fabrication chimique font généralement intervenir un grand nombre de réactifs, de solvants ou de matières premières ou RSM. Les nombreuses étapes de fabrication sont monitorées par les contrôles en cours (IPC) et/ou l'analyse des intermédiaires de fabrication (produits semi-ouvrés).

Un aspect particulier de la production chimique est la variabilité opérationnelle. Certaines étapes de production peuvent être variables entre deux lots d'un même produit, sans que la qualité n'en soit impactée. En effet, en fonction de l'échelle de fabrication (pilote, industrielle), les équipements ont une capacité de plus en plus grande, et donc une incertitude de mesure différente.

#### **Exemple :**

Lors du chargement d'un solvant X, la quantité à charger est de 150 kilogrammes, dans un réacteur contenant 200 kilogrammes d'une solution Y. Les équipements permettant ce chargement sont qualifiés, calibrés et vérifiés périodiquement. Pour autant, des marges de tolérance sont acceptées.

Ce chargement de solvant pourra, par exemple, tolérer un écart de 20 kilogrammes. Ainsi, un chargement de 130 kilogrammes jusqu'à 170 kilogrammes sera accepté.

Cela peut être perçu comme une importante variabilité mais à l'échelle d'un procédé de fabrication de nombreuses étapes, avec un rendement final de 650 kilogrammes, cette incertitude est acceptable et fait partie de la variabilité du procédé.

Ces incertitudes sont intégrées dans les méthodes de fabrication pour chaque opération, et sont déposées dans les dossiers réglementaires.

Le grand nombre d'étapes présentes dans un seul procédé, les différents intermédiaires identifiés et isolés, les différents outils de pilotage industriel ne permettent pas d'être absolument répétable à 100%.

Pour illustrer cette variabilité, ci-après une carte de contrôle des rendements chimiques d'un produit fabriqué dans une industrie chimique pharmaceutique. Ce produit est fabriqué depuis les années 1990-2000, c'est un produit historique et considéré comme robuste.

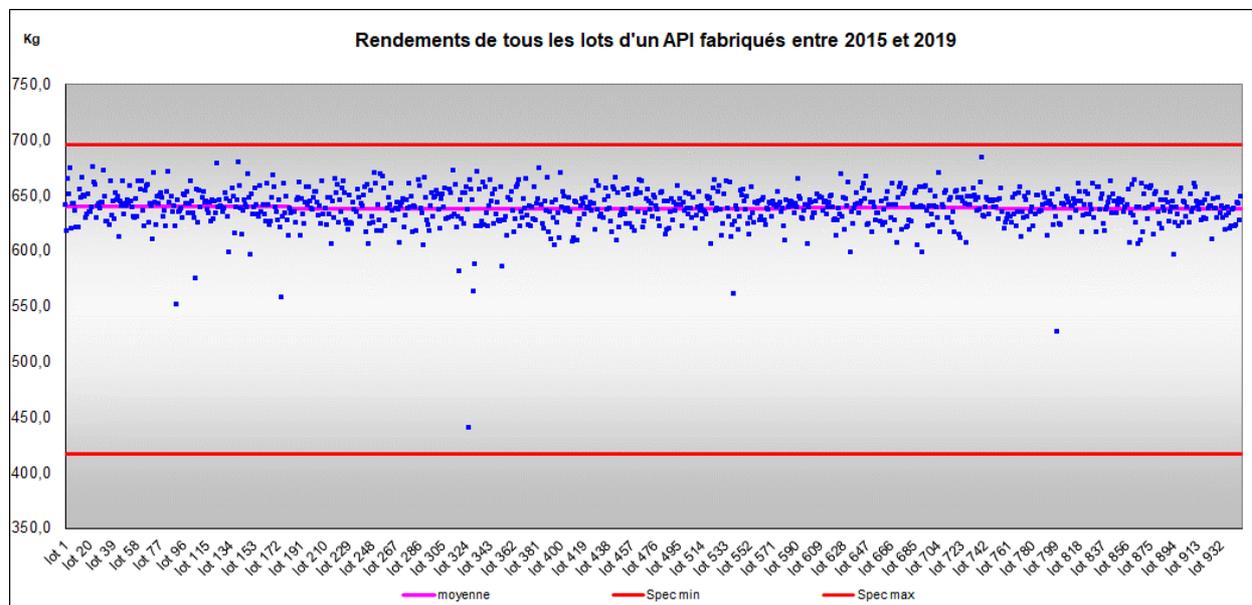


Figure 1 : Rendements chimiques des lots d'API fabriqués entre 2015 et 2019  
(RQP Minakem)

Les spécifications ont été fixées historiquement lors du dépôt de dossier il y a plus de 20 ans. Le procédé a été amélioré au fur et à mesure des années, ce qui explique que les rendements ne soient pas centrés entre les spécifications.

Nous pouvons observer que d'un lot à l'autre d'un même produit, les rendements varient.

Pour autant, les exigences de fabrication et de contrôle sont respectées, ils ont tous été fabriqués selon les bonnes pratiques et sont conformes aux exigences.

La qualité chimique peut elle aussi varier d'un lot à un autre, tout en restant dans les limites définies dans le dossier.

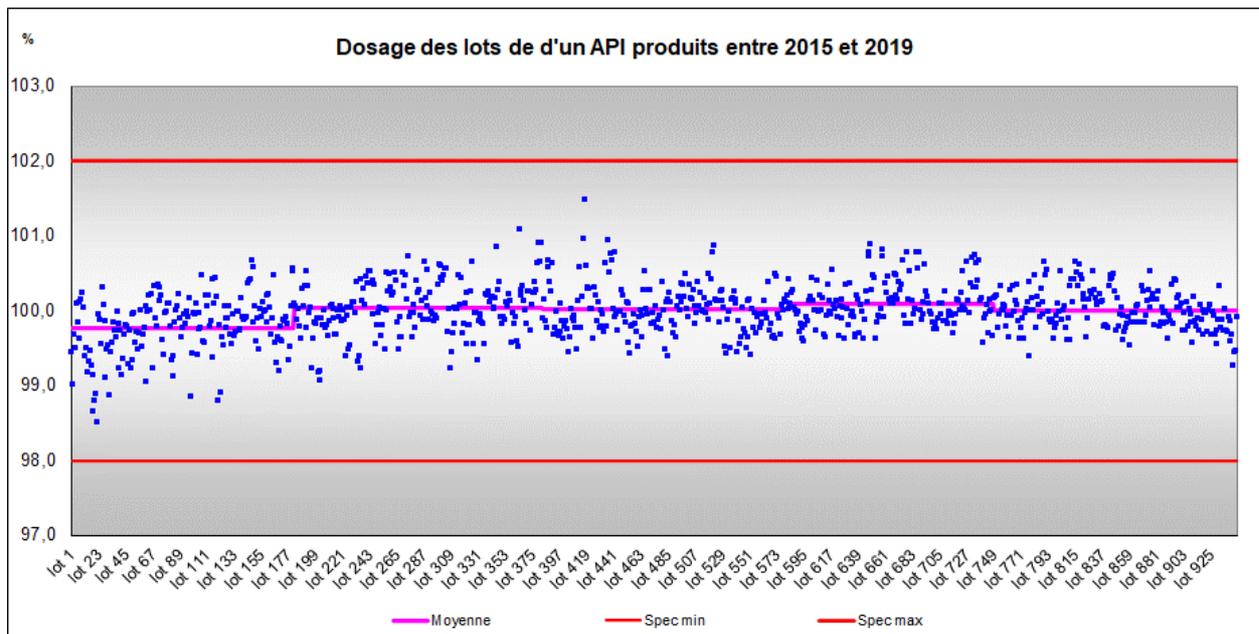


Figure 2 : Suivi des titres des lots d'API fabriqués entre 2015 et 2019  
(RQP Minakem)

Par exemple, sur la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** est représentée la pureté de l'API final. On observe une variabilité également importante entre les lots. Tous sont pour autant conformes aux spécifications.

Nous venons d'exposer une particularité des procédés de fabrication chimique : la variabilité. Celle-ci peut exister, mais doit être maîtrisée.

De ce fait, dans le but de minimiser la variabilité d'un procédé de fabrication, un certain nombre de paramètres de procédé sont identifiés comme pouvant influencer le rendement ou la qualité du produit. Ces paramètres doivent être identifiés comme critiques, et doivent être respectés durant la fabrication afin d'assurer la conformité du produit.

L'ensemble de ces identifications et vérifications sont effectuées au lancement d'un nouveau produit, lors de la validation des procédés de fabrication, que nous détaillerons dans le paragraphe suivant.

## **2.2. Validation des procédés dans l'industrie chimique :**

### 2.2.1. Les bases réglementaires

#### 2.2.1.1. BPF Partie 2 : Chapitre 12

Ce chapitre des BPF est consacré à la validation des procédés dans son ensemble. Cette validation est définie de la manière suivante :

*12.40 La validation d'un procédé est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies. (3)*

Ce chapitre explique ensuite comment sont déterminés les paramètres dits critiques du procédé de fabrication :

*12.11 Les paramètres / caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :*

- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;*
- l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;*
- la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.*

*12.51 Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. (3)*

De plus, l'ensemble de la démarche de validation d'un procédé doit être documenté, comme le stipule le paragraphe 12.12, avec notamment un protocole qui décrit le déroulé de la validation, les étapes critiques du procédé et leurs critères d'acceptation, le nombre de lots concernés par la validation.

Un rapport de validation doit également présenter les résultats, en reprenant les éléments nécessaires du protocole et en concluant à la validation ou aux éventuelles modifications à apporter.

Différentes méthodes de validation sont présentées :

*12.41 Il existe trois approches pour la validation. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.*

*12.42 La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active.*

*12.43 La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.(3)*

Le dernier type de validation présenté est la validation rétrospective, mais celle-ci n'est plus admise aujourd'hui. (3)

#### *2.2.1.2. Bonnes Pratiques de Fabrication : Annexe 15*

Cette annexe 15 des BPF est spécifique à la qualification et à la validation dans l'industrie pharmaceutique. La version initiale date de 2001, et celle-ci a été mise à jour en octobre 2015, avec pour principale évolution, l'approche par le risque, conformément à l'ICH Q9.(4)

Elle reprend également plus en détails les généralités énoncées par le chapitre 12 des BPF, notamment concernant la politique, la planification, la documentation et la qualification.

Le chapitre 5 de cette annexe est spécifique à la validation des procédés de fabrication. De nouveaux sous-chapitres ont été implantés lors de la mise à jour de 2015, et seront détaillés au paragraphe 2.4.2.1.

### 2.2.2. Et après la validation ?

Une fois la validation effectuée, le procédé de fabrication chimique est utilisé en routine. Certains produits peuvent être fabriqués en campagne (une seule partie de l'année pour un nombre donné de lots) ou bien, la production de lots individuels peut avoir lieu tout au long de l'année.

Au fur et à mesure, un certain nombre de modifications peuvent survenir. Ces modifications ou variations sont de divers types. De nouveaux équipements peuvent être introduits, des améliorations de procédé peuvent être apportées tout en garantissant une qualité constante. Le système de gestion des modifications (Change Control) permet d'identifier ou non la nécessité de revalider le procédé de fabrication.

Certaines modifications, qui initialement ne paraissent pas impacter la qualité du produit, peuvent finir par créer une dérive, une anomalie dans le déroulé du procédé.

Comment assurer, que tout au long de son cycle de vie, le procédé de fabrication reste aussi robuste et répétable que lorsqu'il a été validé ? Comment assure-t-on aux clients et aux patients, que la qualité de leur médicament est assurément constante sur de nombreuses années ?

### **2.3. Surveillance des procédés de fabrication : quels outils pour quelle surveillance ?**

Un certain nombre d'outils sont utilisés pour assurer la qualité des principes actifs pharmaceutiques tout au long de leur production ou analyse. Ils seront détaillés dans les paragraphes suivants.

### 2.3.1. Analyse de libération, au plus près de la fabrication

Tout d'abord, les produits finis sont analysés après fabrication pour libération. Les échantillons de chaque lot sont analysés selon des méthodes analytiques validées par le laboratoire CQ (contrôle qualité) et permettent de vérifier que le lot est conforme aux exigences du dossier réglementaire du client.

Ces premières données nous permettent individuellement d'affirmer que le procédé de fabrication a permis de donner un lot conforme.

Seulement l'analyse d'un seul lot individuellement ne permet pas d'affirmer la robustesse du procédé de façon globale. Pour statuer, l'analyse générale de plusieurs lots d'un même produit est nécessaire.

### 2.3.2. Revues Qualité Produit (RQP)

#### 2.3.2.1. Exigences réglementaires

Les revues qualité produit sont des documents exigés par les Bonnes Pratiques de Fabrication partie II paragraphe 2.60 suivant :

*Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées une fois par an [...] (3)*

Comme indiqué dans ce paragraphe, ce sont des documents rédigés annuellement, le plus souvent par le service assurance qualité dans lesquels un certain nombre de données, exigées par les BPF, sont collectées. Le but de ce document est d'identifier d'éventuelles tendances, et de vérifier que le procédé de fabrication est robuste. Ils sont spécifiques à un produit ou une famille de produit et sont revus par l'ensemble des services concernés (production, laboratoire).

Les RQP doivent inclure au minimum :

- une revue des contrôles en cours de procédés critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives ;*
- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;*

*une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant ;*  
*une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;*  
*une revue des résultats des études de stabilité ;*  
*une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;*  
*une revue de l'efficacité des actions correctives. (3)*

De plus, à la suite de la revue de l'ensemble des résultats et si nécessaire, des actions correctives ou préventives peuvent être mises en place comme l'indique le paragraphe 2.61 des BPF :

*« Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée. Les raisons de la mise en œuvre de telles actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de manière opportune et efficace ». (3)*

#### *2.3.2.2. Détection de dérives ou tendances*

Les revues qualité produit sont généralement les premiers documents consultés lors d'un audit ou d'une inspection. En effet, cette revue permet d'avoir une vision globale de la qualité des lots qui ont été produits sur l'année grâce à des cartes de contrôles.

Les dérives ou tendances justifiant un besoin de revalidation du procédé ou au contraire, démontrant des opportunités d'amélioration sont mises en évidence et un plan d'action est ensuite mis en place. Cette détection est permise grâce à des outils statistiques, dont certains seront présentés ci-après.

##### *2.3.2.2.1. Généralités sur la maîtrise statistique des procédés*

De façon générale, l'analyse des procédés sur toute machine ou équipement montre que la répartition des produits suit une courbe en cloche selon la loi Normale, si le procédé ne subit pas de dérèglement. (5)

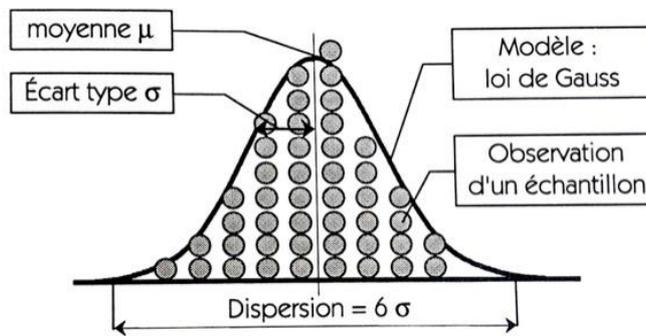


Figure 3 : Illustration de la courbe en cloche ou courbe de Gauss, répondant à la loi Normale (5)

Un procédé de fabrication peut être défini par différents paramètres, notamment des paramètres descriptifs comme sa moyenne et son écart-type.

Pour mesurer l'importance des variations autour de cette moyenne, la dispersion peut être mesurée. Elle correspond à la largeur de la base de la courbe en cloche et contient 99,7% des valeurs. Statistiquement, elle est représentée par  $6\sigma$ , soit 6 fois l'écart-type standard. (5)

#### 2.3.2.2.2. Causes communes et causes spéciales :

Il est généralement admis que tous procédés de fabrication ou tous systèmes ne peuvent pas être maîtrisés en totalité. Les procédés de fabrication des substances actives pharmaceutiques ne dérogent pas à cette règle, comme nous avons pu l'expliquer dans les paragraphes précédents. Une certaine variabilité peut être visible entre différents lots fabriqués selon un même procédé, dans les mêmes équipements.

Selon la maîtrise statistique des procédés (5), l'ensemble des procédés de fabrication peuvent être soumis à des variations dues à des causes dites communes ou spéciales.

Les causes communes sont des sources de variabilité interne au procédé de fabrication (5). Elles correspondent à l'incertitude intrinsèque du procédé, c'est-à-dire sa capacité à générer un produit conforme à une cible, avec une marge de variation, cette marge étant dans les limites d'acceptabilité du procédé.

Ces causes sont d'autant plus rencontrées en chimie du fait de la variabilité importante que l'on rencontre. Par exemple, un volume de filtration dans un réacteur peut varier d'un lot à un autre de 4000 à 4200 litres, sans pour autant que le procédé soit considéré comme peu robuste.

Les causes spéciales, elles, sont des sources de variabilité externe au procédé de fabrication (5). Elles sont dues à un manquement au procédé de fabrication, à un événement extérieur provoquant une variabilité inattendue. Cela peut être par exemple, une défaillance d'un équipement, une erreur de conduite de réaction, une erreur humaine pouvant engendrer d'importantes variabilités sur la qualité du produit.

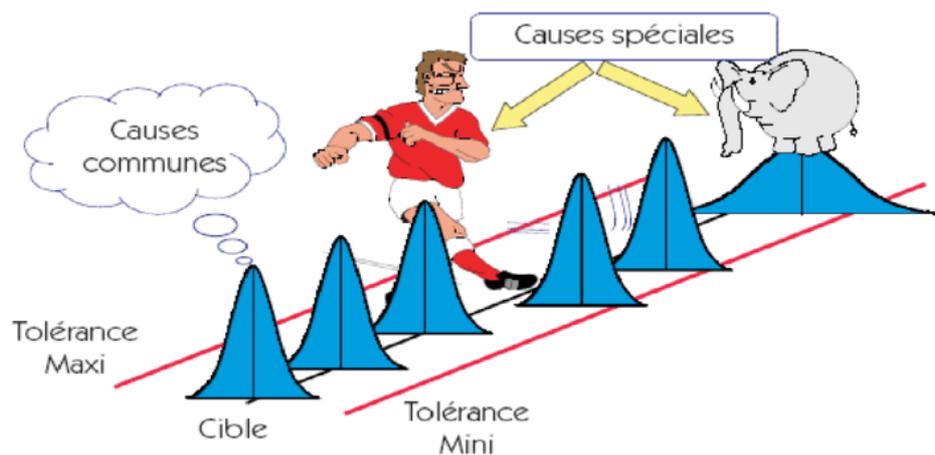


Figure 4 : Illustration des causes spéciales et causes communes de dérives (5)

La figure 4 illustre par exemple les variabilités dues à des causes spéciales ou communes, sur une série de mesure. Transposées à l'industrie chimique, ces gaussiennes pourraient représenter les quantités de solvants chargés lors d'une opération critique, lot après lot. La cause spéciale fait varier la quantité de solvants chargés, et aplatit donc la courbe de gauss. La cause commune, elle, laisse la quantité de solvants dans la limite acceptable.

Un procédé dit sous contrôle, est soumis à des causes communes. La répartition globale du procédé suit alors une gaussienne, et est centrée sur la cible.

Un procédé dit « hors contrôle » est soumis à des causes spéciales, la répartition n'est pas représentée par une gaussienne et est décentrée de la cible.

### 2.3.2.2.3. Limites naturelles d'un procédé : généralités

Un procédé globalement sous contrôle, verra naturellement 99.7% de ces valeurs comprises entre  $\pm 3$  écart-types autour de sa cible. (6) Considérant ceci, les limites dites naturelles du procédé peuvent être calculées, afin de piloter le procédé de fabrication.

Ces limites sont nommées UCL (Upper Control Limit – limite de contrôle haute) et LCL (Lower Control limit – limite de contrôle basse) sont calculées en utilisant la moyenne  $\mu$  et l'écartype  $\sigma$ , comme suit :

$$UCL = \mu + 3 \sigma$$

$$LCL = \mu - 3 \sigma$$

Ces limites sont généralement comprises à l'intérieur des spécifications qui elles, sont fixées par le dossier réglementaire, le client ou les pharmacopées.

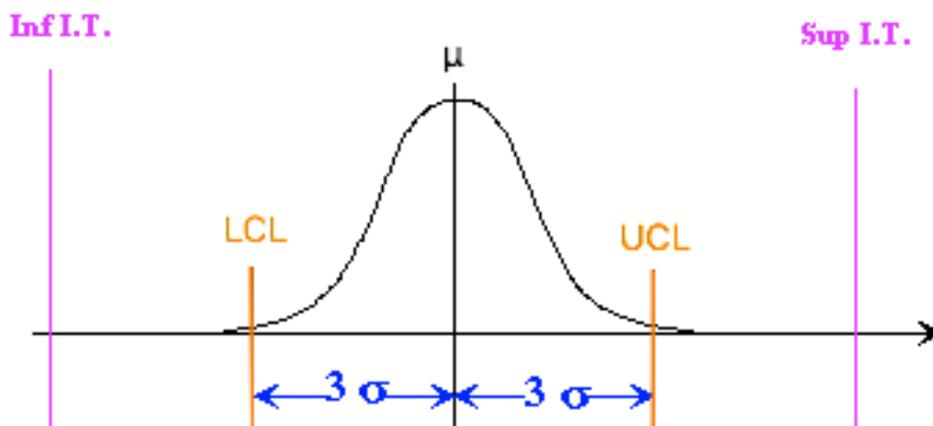


Figure 5 : Représentation graphique des limites UCL/LCL par rapport à une courbe de Gauss

Selon l'hypothèse de la distribution de Gauss ou loi normale, 99,7% des valeurs générées par le procédé sont comprises entre UCL et LCL, soit entre  $6\sigma$ . Ces  $6\sigma$  sont appelées dispersion.

Au-delà de ces limites, une valeur sera considérée comme atypique et donc potentiellement soumise à des causes spéciales. Des investigations seraient nécessaires afin d'identifier cette cause spéciale.

#### 2.3.2.2.4. Application des UCL/LCL aux revues qualité produit :

Transposées à l'industrie chimique pharmaceutique, ces limites UCL/LCL sont calculées lors des revues qualité produit (RQP), notamment grâce à la collecte des données analytiques de chaque lot produit. Ces limites sont calculées en utilisant les données historiques générées sur plusieurs mois/années et seront utilisées comme limites d'alertes du procédé.

A chaque nouveau résultat généré par un technicien du laboratoire de contrôle qualité, ce dernier comparera son résultat à la valeur d'alerte dans la revue qualité produit.

Si ce résultat est compris à l'intérieur des UCL/LCL, le résultat est considéré dans les tendances, le procédé est sous contrôle (Figure 6).

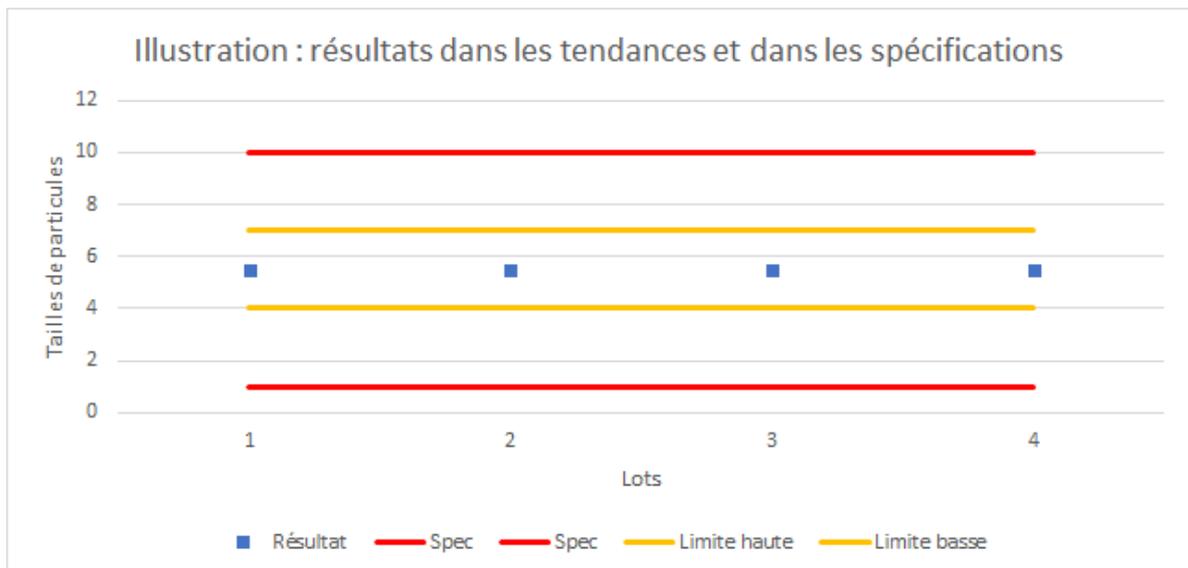


Figure 6 : Illustration de résultats dans les tendances et dans les spécifications

Si ce résultat est en dehors des UCL ou LCL mais conforme aux spécifications, le résultat est considéré comme hors tendances (OOT- out of trend) (Figure 7). Le procédé peut avoir subi une dérive, suite à une cause spéciale. Une investigation doit alors être lancée afin d'identifier cette cause.

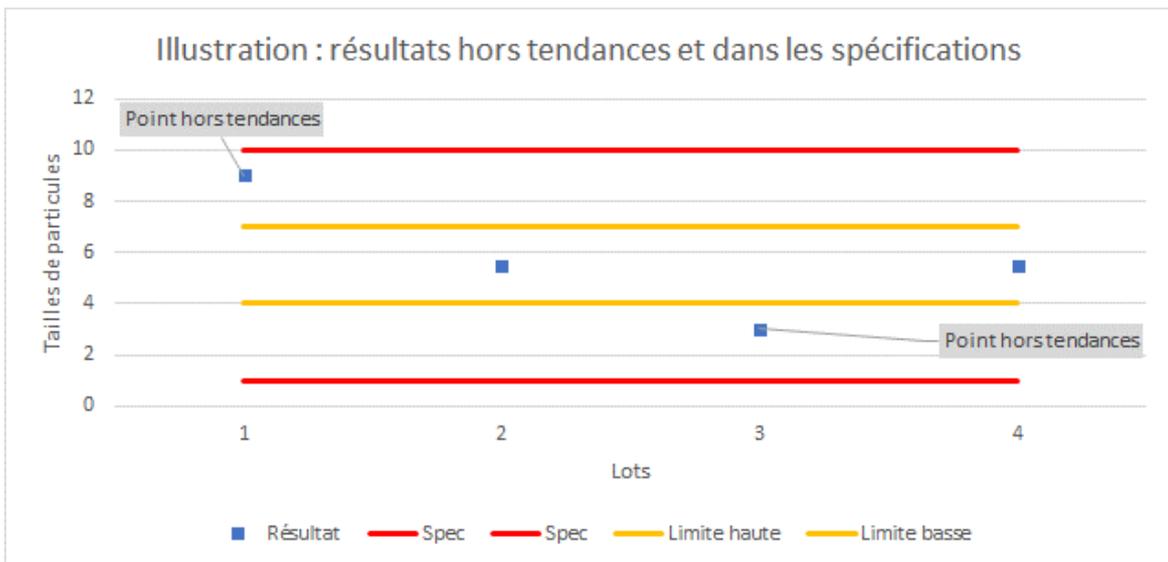


Figure 7 : Illustration de résultats hors tendances et dans les spécifications

Un résultat au-delà de ces limites UCL/LCL n'amènera pas nécessairement au refus du lot. Le lot peut être accepté, puisqu'il est malgré tout conforme aux spécifications requises.

Si le résultat est en dehors des UCL/LCL et en dehors des spécifications, le résultat est non conforme (OOS – out of specifications) et sera immédiatement investigué. (Figure 8)

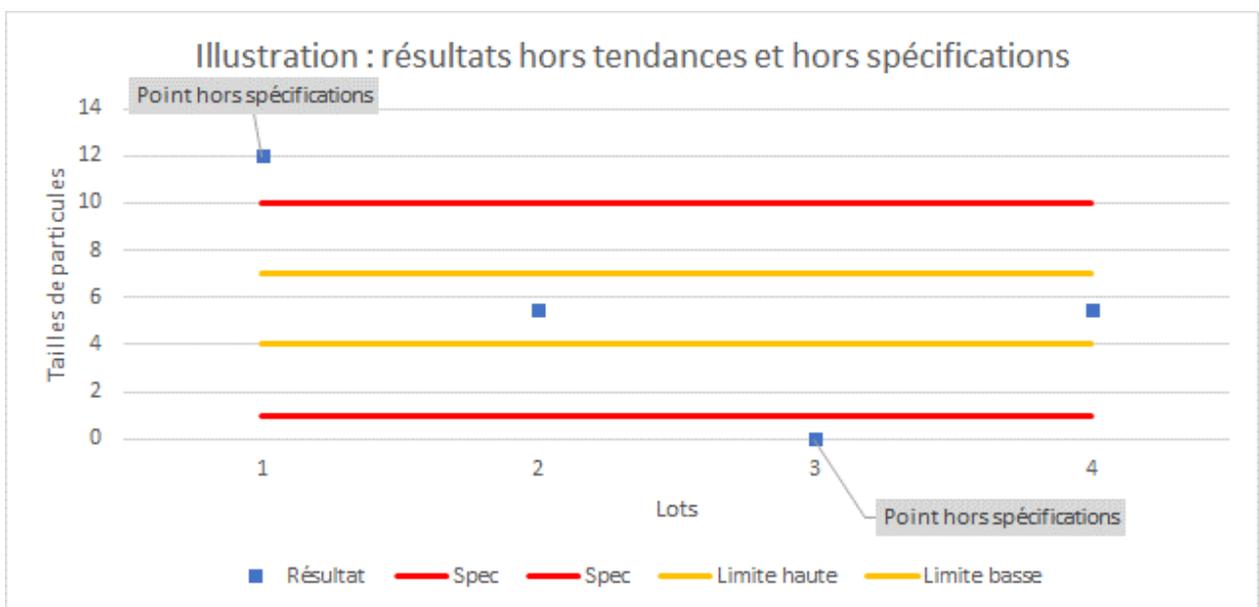


Figure 8 : Illustration de résultats hors tendances et hors spécifications

La comparaison de ces valeurs d'alerte aux résultats générés sur un nouveau lot peut se faire manuellement : le technicien va lui-même chercher la valeur d'alerte dans les revues qualité produit, et détermine alors si le résultat est conforme, OOT ou OOS.

Pour certaines usines, la comparaison peut se faire à l'aide d'un système ERP. En effet, l'ensemble des valeurs d'alerte peut être programmé dans le système, et validé. De ce fait, lors de la saisie du résultat, une alerte pourra être déclenchée par le système, alertant alors le technicien qu'il vient de saisir un résultat OOT.

Les résultats hors tendances sont reportés dans des déviations, et font l'objet d'investigations, afin de mettre en évidence une cause racine qui explique la dérive.

L'ensemble de ces déviations sont répertoriées dans les revues qualité produit, et font l'objet d'une analyse globale. Des phénomènes de récurrence peuvent être identifiés et un plan d'action est alors proposé afin d'identifier la cause de cette récurrence, d'éviter la survenue de nouveaux événements similaires et d'améliorer la robustesse du procédé.

### 2.3.3. Vérification de la capacité d'un procédé

Comme expliqué précédemment, tout procédé de fabrication est soumis à un certain nombre de variabilité. Cette variabilité peut être étudiée et maîtrisée statistiquement : c'est la maîtrise statistique des procédés. (5,6)

La robustesse d'un procédé peut être définie comme sa capacité à donner des résultats conformes, et à générer un maximum de résultats proches de la cible.

Cette capacité peut être illustrée par des indicateurs de capacités.

Ce terme de capacité vient de l'anglais « capability » que l'on pourrait traduire par « aptitude ». Dans la suite de ces paragraphes, le terme « capacités » sera conservé.

Les capacités sont des indicateurs qui permettent de vérifier que le procédé de fabrication est suffisamment performant par rapport aux limites acceptables.

La capabilité est issue d'un calcul et s'exprime par un chiffre. De ce fait, la capabilité est un bon outil pour statuer sur la robustesse d'un procédé car elle représente un indicateur de performance.

La capabilité est le rapport entre la performance demandée et la performance réelle d'un équipement ou d'un procédé de fabrication (5). Elle permet de mesurer la capacité d'une machine ou d'un procédé à donner le produit conforme aux spécifications.

Par exemple, une capabilité peut être calculée, spécifiquement pour un paramètre analytique. Plusieurs types de capabilités peuvent être calculées, chacune montrant une caractéristique précise du procédé de fabrication. Dans la suite de ce paragraphe, les deux principales seront détaillées.

### 2.3.3.1. *Cp ou Pp : la capabilité intrinsèque (5)*

#### 2.3.3.1.1. Définitions :

La capabilité la plus utilisée est la capabilité intrinsèque du procédé appelée Pp ou Cp.

Pp : Capabilité à long terme (plusieurs mois à plusieurs années). Elle donne une vision plus globale de l'évolution du procédé dans le temps.

Cp : Capabilité à court terme (quelques heures à quelques jours) : pour les processus très rapides, elle permet de surveiller au plus près le procédé de fabrication.

Cet indicateur compare deux choses :

- l'intervalle de tolérance, ou écart entre les spécifications. Les spécifications seront identifiées par la suite par USL (Upper Specifications Limit - Limite de spécifications supérieure) et LSL (Lower specifications limit - Limite de spécifications inférieure)
- la dispersion actuelle de l'ensemble du paramètre étudié ( $6\sigma$ )

Elle s'exprime par la formule mathématique suivante :

$$Pp \text{ ou } Cp = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{6\sigma} = \frac{USL-LSL}{6\sigma}$$

Si la dispersion est inférieure à l'intervalle de tolérance ( $6\sigma < (USL-LSL)$ ), cela signifie que 99.7% des valeurs générées par le procédé sont conformes aux spécifications. Le résultat de l'équation ci-dessus sera alors supérieur à 1.

### 2.3.3.1.2. Utilisation

Cet indicateur démontre objectivement la capacité du procédé à générer des résultats conformes aux spécifications.

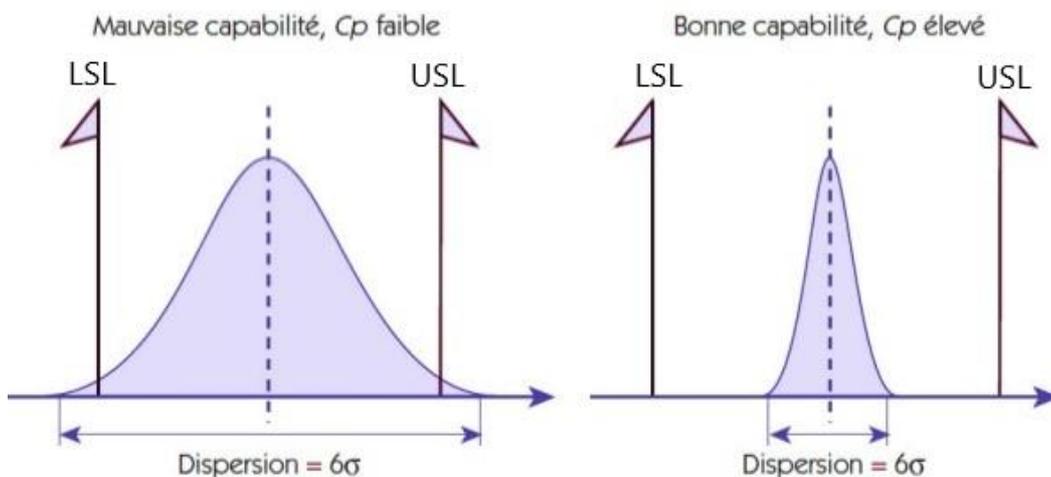


Figure 9 : Illustration de la capacité intrinsèque d'un procédé

Plus l'index Pp ou Cp est élevé et plus le procédé est dit « capable » : l'intervalle de tolérance est plus grand que la dispersion de la population considérée, comme illustrée dans la figure 9.

Pour interpréter au mieux ces index, ils doivent être comparés avec des index de référence, qui sont fixés selon la connaissance du produit. Plus le procédé est connu, plus on demandera des capacités élevées. Généralement, un procédé sera dit capable, si le Pp ou Cp est supérieur à 1.33. (5,6)

### 2.3.3.1.3. Limites de cet indicateur

La limite de cet indicateur est dans le cas d'un dérèglement du procédé. En effet, comme dans l'exemple illustré dans la figure 10, la dispersion est inférieure à l'intervalle entre les spécifications pour les deux graphes.

Cependant, le graphique de droite montre que le procédé est dérégulé et pourra donner des résultats non conformes, malgré la « bonne capacité ».

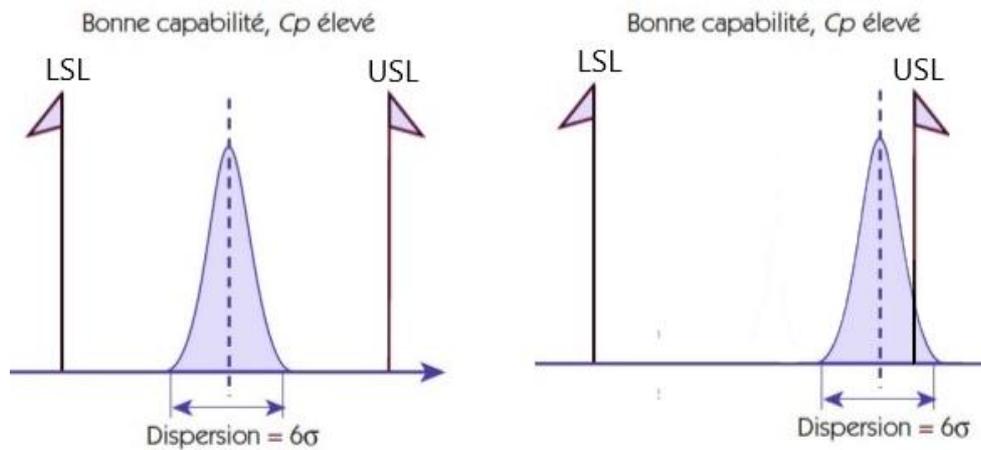


Figure 10 : Illustration de la capacité intrinsèque d'un procédé en cas de déréglage

Cet indicateur n'est donc pas suffisant pour établir la robustesse d'un procédé puisqu'il peut cacher un biais. Un autre indicateur, ajouté à celui-ci permettra d'être plus objectif. Celui-ci sera présenté dans le paragraphe suivant.

### 2.3.3.2. Cpk ou Ppk : l'indicateur de déréglage(5)

#### 2.3.3.2.1. Définitions :

Comme expliqué précédemment, un autre indicateur est nécessaire afin d'identifier un éventuel déréglage d'un procédé. Cet indicateur est le Cpk ou Ppk.

PpK : capacité de déréglage à long terme (voir paragraphe 2.3.3.1.1.)

CpK : capacité de déréglage à court terme (voir paragraphe 2.3.3.1.1.)

Cet indicateur compare 2 distances :

- $D_{\min}$  : la plus courte distance (D1 ou D2)
  - o D1 est la distance entre la moyenne ( $\mu$ ) et la spécification haute (USL)
$$D1 = USL - \mu$$
  - o D2 est la distance entre la moyenne ( $\mu$ ) et la spécification basse (LSL)
$$D2 = \mu - LSL$$
- La demi-dispersion de la population ( $3\sigma$ )

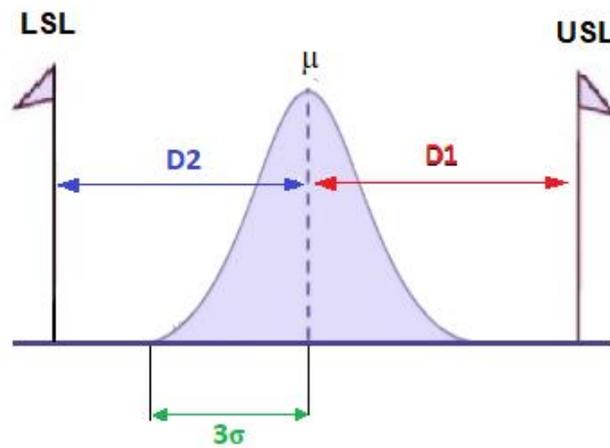


Figure 11 : Illustration des distances D1 et D2 pour le calcul de la capacité de dérèglement

Soit D1 et D2. D1 et D2 sont les deux distances qui séparent la moyenne du procédé ( $\mu$ ) de chacune des spécifications (LSL et USL) (Figure 11)

La plus faible distance est comparée à la moitié de la dispersion :

$$Ppk \text{ ou } Cpk = \frac{\text{MIN}(D1;D2)}{3\sigma}$$

Afin d'expliquer pourquoi nous comparons la plus courte distance, un exemple est illustré au paragraphe suivant.

Lorsqu'une de deux distances D1 ou D2 est inférieure à la moitié de la dispersion ( $3\sigma$ ), (exemple : D2 dans la Figure 12) cela signifie que le procédé est décalé dans ses spécifications. Le procédé est alors dit dérèglé, il donnera à coups sûrs des valeurs non conformes.

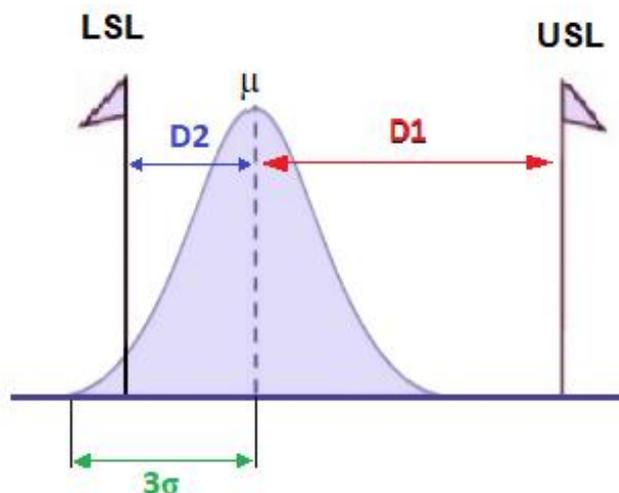


Figure 12 : Exemple de procédé dérèglé avec D2 inférieur à  $3\sigma$

De plus, si les distances D1 et D2 sont égales, la distribution est centrée comme dans l'exemple suivant en Figure 11.

De la même façon que la capacité intrinsèque, le Ppk ou Cpk doit être supérieur à 1.33 pour qu'un procédé soit considéré comme suffisamment centré.

### 2.3.3.2.2. Illustration :

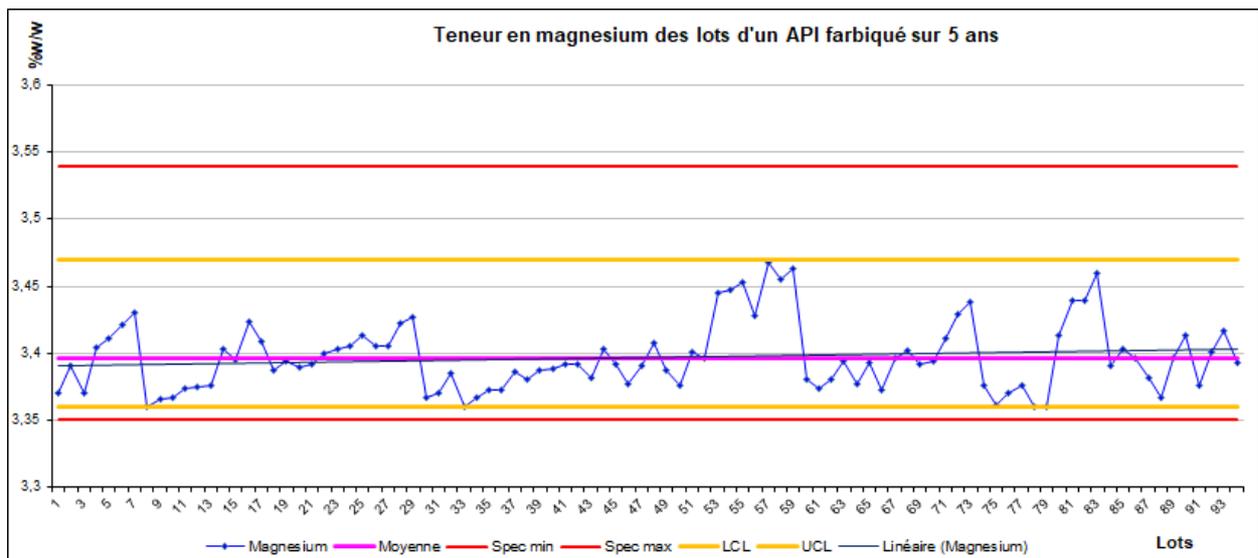


Figure 13 : Illustration des teneurs en Magnésium des lots d'un API fabriqué sur 5 ans (RQP Minakem)

Soit un procédé de fabrication donnant des lots d'API Lambda®. Ces lots sont analysés individuellement en teneur en magnésium. Les valeurs de ces lots sont reportées dans le graphique en Figure 13.

Les résultats des lots fabriqués depuis 5 ans sont analysés statistiquement comme suit :

Spécifications (USL – LSL) : 3,35 – 3,54%

Moyenne des lots sur 5 ans : 3,40%

Ecart-type standard des lots sur 5 ans : 0,02

Les valeurs D1 et D2 sont donc les suivantes :

$$D1 = 3,54 - 3,40 = 0,14$$

$$D2 = 3,40 - 3,35 = 0,05$$

Comparons ces deux valeurs à la moitié de la dispersion

$$Cpk1 : \frac{0,14}{3\sigma} = \frac{0,14}{0,06} = 2,33$$

$$Cpk2 : \frac{0,05}{0,06} = 0,83$$

On observe que la capacité Cpk1 paraît très correcte ( $>1.33$ ). En revanche, la capacité Cpk2, calculée à partir de la distance D2 (la plus courte), montre un indicateur inférieur à 1. Graphiquement, il est évident que le procédé de fabrication est décentré entre les spécifications. Les teneurs en magnésium frôlent dangereusement avec la spécification basse de 3.35%.

De ce fait, il est généralement admis que pour le calcul de cette capacité de dérèglement, la distance D1 ou D2 la plus courte doit être utilisée.

### 2.3.3.3. *Utilisation*

Ces deux indicateurs de performance, Pp/Cp ou Ppk/Cpk, permettent de démontrer, lorsqu'ils sont tous les deux supérieurs à 1,33, que le procédé est sous contrôle, centré et robuste.

Ces capacités peuvent être utilisées dans les revues qualité produit. En effet, ce type d'index peut être calculé afin de vérifier la variabilité du procédé et assurer qu'il fournisse des produits conformes.

Afin d'être statistiquement représentatif de la qualité globale du produit, tous les résultats des lots produits sur l'année sont pris en compte afin de calculer les paramètres statistiques du procédé (moyenne, écart-type standard). Il est communément admis qu'un minimum de 20 lots doit être analysés avant de pouvoir calculer des capacités.

RQP après RQP, année après année, la mise à jour des capacités permet de voir l'évolution du procédé et d'identifier d'éventuelles dérives (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ainsi, des investigations peuvent être initiées pour identifier les causes de cette dérive et mettre en place des actions correctives ou préventives.

Capabilités d'un procédé de fabrication							
Critère	capabilité	2016	2017	2018	2019	2020	Index
Rendements	Pp	2,13	3,18	3,36	3,20	2,44	1,33
	Ppk	0,89	1,33	1,36	1,34	1,02	
Analyse 1	Pp	NA	NA	NA	NA	NA	1,67
	Ppk	8,64	10,22	10,12	8,18	9,33	
Analyse 2	Pp	1,89	2,04	2,25	2,53	2,23	Pp : 1,00 PpK : 1,33
	Ppk	1,85	2,02	2,14	2,53	2,15	
Analyse 3	Pp	2,29	2,51	2,23	2,59	2,32	1,33
	Ppk	1,83	2,17	1,98	2,22	1,91	
Analyse 4	Pp	1,46	1,49	1,70	1,75	1,83	1,00
	Ppk	1,15	1,16	1,27	1,25	1,35	
Analyse 5	Pp	NA	NA	NA	NA	NA	1,67
	Ppk	3,44	3,40	2,60	2,66	2,60	
Analyse 6	Pp	NA	NA	NA	NA	NA	1,67
	Ppk	3,28	3,53	1,61	2,38	3,34	
Analyse 7	Pp	NA	NA	NA	NA	NA	1,67
	Ppk	4,58	6,32	3,91	2,99	2,77	

Tableau I : Tableau comparatif des capabilités calculées pour les rendements et les analyses d'un API, au cours des 5 dernières années (RQP Minakem)

## 2.4. Un autre outil : la vérification continue des procédés

### 2.4.1. Définitions

La Vérification Continue des Procédés (CPV) est un système de contrôle en continu qui permet de vérifier qu'un procédé de fabrication demeure sous contrôle durant tout son cycle de vie (période de commercialisation du produit), qu'il permet de fabriquer des lots conformes à la qualité initialement prévue lors de la validation initiale du procédé.

Ce système CPV vient à la suite d'une validation des procédés dite « initiale » et en complément d'outils tels que les Revues Qualité Produits (comme vu précédemment).

La CPV, permet une vérification en continu de l'état validé du procédé de fabrication, de détecter plus rapidement des dérives et d'agir immédiatement pour corriger les tendances.

Ce système doit faire partie intégrante du système de management de la qualité d'un site industriel souhaitant intégrer cette démarche à son système de validation des procédés et de surveillance des produits, comme le montre le schéma en Figure 14.

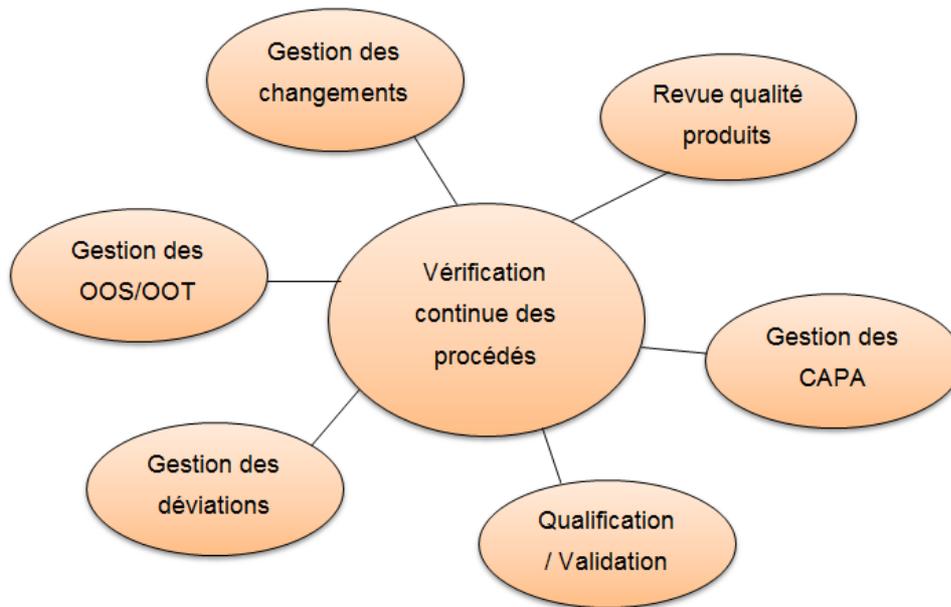


Figure 14 : Implémentation de la CPV au sein d'un système de management de la qualité

Afin de contextualiser ce nouveau système, un aperçu de la réglementation est proposé au paragraphe suivant.

## 2.4.2. Exigences réglementaires

### 2.4.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 15 : (3)

L'annexe 15 des BPF nous donne quelques informations quant à la gestion des procédés de fabrication et leurs validations ou vérifications.

En effet, « pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception (*Quality by Design, ICH Q8*), où il a été scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation classique » (3)

L'annexe 15 stipule également qu'une stratégie de contrôle scientifique est définie pour : « les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité produit critiques et les paramètres critiques du procédé afin de confirmer la réalisation du produit. Une évaluation régulière de la stratégie de contrôle doit également être incluse. » (3)

En théorie cette vérification continue des procédés n'est recevable que pour les produits développés en Quality by Design, comme selon l'ICH Q8. Toutefois, les BPF expliquent également qu'une approche hybride peut être développée :

*« Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes. » (3)*

Cette approche hybride peut être préférée par les industries pharmaceutiques pour lesquelles des procédés de fabrication dits « historiques » existent. Ceux-ci font alors l'objet d'un suivi statistique régulier. Un exemple de suivi sera présenté en dernière partie de cette thèse (paragraphe 3.3.), lors de la mise en place d'un système de vérification continue des procédés chez un fabricant d'API.

De façon générale, quel que soit le type de vérification des procédés choisi par les fabricants, *« ils doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné. » (3)*

Cette approche de vérification peut également être intéressante dans le cas d'évaluation d'impact de modifications ou variations d'un procédé. Un procédé validé de façon traditionnelle peut subir des modifications tout au long de sa vie. Ce suivi statistique des procédés permet de vérifier, après implémentation des modifications, que celles-ci n'ont pas eu de conséquences néfastes pour le procédé de fabrication, ou au contraire, qu'elles ont permis d'améliorer la robustesse du procédé ou la qualité du produit.

L'annexe 15 des BPF explique également que *« l'ampleur et la fréquence du suivi en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actualisé des connaissances du procédé et de ses performances. » (3)*

Ce nouveau système qualité doit s'inclure dans une démarche pragmatique et d'amélioration. Des documents stipulant quels types de suivi seront appliqués et quels seront les résultats obtenus au cours de la période définie, doivent exister. Des outils statistiques doivent également être mis en place permettant d'appuyer les conclusions de la robustesse du procédé via par exemple la variabilité du procédé ou sa capacité (comme vu précédemment).

Ce nouveau système, en complément des RQP, assure un suivi du procédé, une vérification de son état validé et identifie les pistes d'optimisation pouvant être nécessaires pour gagner en efficacité et en qualité.

#### 2.4.2.2. ICHQ10

L'ICH Q10 décrit les grands principes d'un système de management de la qualité. Cet ICH vient en complément des BPF et des ICH Q8, Q9, et permet d'harmoniser la gestion d'un système de management de la qualité, tout au long du cycle de vie d'un médicament.

Concernant la surveillance de la performance d'un procédé de fabrication l'ICHQ10 préconise que le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit soit mis en place de manière *« cohérente et proportionnée au stade du cycle de vie dans lequel se trouve chacun des produits, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propre à chaque stade »* (7)

De plus, l'ICHQ10 décrit plus précisément comment doit être établi le système de surveillance de la performance du processus et de la qualité du produit dans le paragraphe 3.2.1.

*« 1) Utiliser la gestion du risque qualité pour établir la stratégie de contrôle. Cela peut inclure des paramètres et attributs liés aux matières premières et composants de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, des conditions de fonctionnement de l'installation et de l'équipement, les contrôles en cours de fabrication, les spécifications du produit fini, ainsi que les méthodes et la fréquence de surveillance et de contrôle associées.*

*La stratégie de contrôle doit faciliter un retour d'information en temps opportun et des mesures correctives et préventives appropriées ;*

*2) Identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit en vue d'éventuelles activités d'amélioration continue visant à réduire ou à contrôler ces variations.*

*3) Inclure le retour d'information sur la qualité du produit provenant de sources internes et externes, par exemple, les réclamations, les produits refusés, les non-conformités, les rappels de lots, les déviations, les audits, les inspections. » (7)*

### 2.4.2.3. Ligne directrice de la FDA

Le principe de surveillance des performances des procédés de fabrication est en discussion à la FDA depuis janvier 2011, suite à la publication d'une recommandation : « Guidance for Industry ; Process Validation: General Principles and Practices » (8). Ce guide reprend notamment les grandes lignes des ICH Q8 Q9 et Q10.

Dans son chapitre « General recommendation : process validation », la FDA considère la vérification continue des procédés comme l'étape 3 d'un cycle de validation classique :

Etape 1 : Process design – Développement d'un procédé

Etape 2 : Process qualification – Qualification et validation

Etape 3 : Continued process verification – Vérification continue des procédés

### **Cycle de vie d'un produit et de son procédé de fabrication**

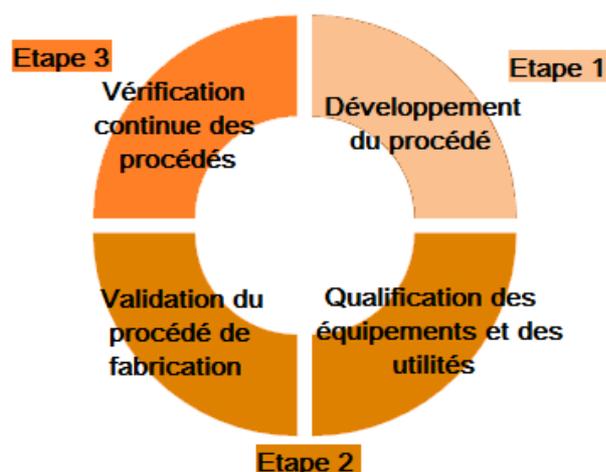


Figure 15 : Vérification continue des procédés intégrés au cycle de vie d'un procédé de fabrication

La FDA explique que le but de la vérification continue des procédés est d'assurer, en continu, que le procédé reste sous contrôle (état validé) pendant la fabrication commerciale, qu'elle doit permettre, via la collecte et l'évaluation des informations et données sur la performance du procédé, de détecter des tendances ou des variations de procédé non désirées. Ce système doit s'appliquer aux API ou aux intermédiaires avancés.

*« [...] l'assurance constante que le processus reste sous contrôle (l'état validé) pendant la fabrication commerciale. Le respect des exigences des BPF, en particulier la collecte et l'évaluation des informations et des données sur la performance du processus, permettra de détecter une variabilité indésirable du processus. » (8)/Traduction personnelle*

Cette évaluation permet de mettre en évidence des problèmes ou des tendances et de déterminer si des actions correctives ou préventives, pouvant anticiper les déviations, doivent être mises en place afin de maintenir le procédé sous contrôle.

*« L'évaluation de la performance du processus permet d'identifier les problèmes et de déterminer si des mesures doivent être prises pour corriger, anticiper et prévenir les problèmes afin que le processus reste sous contrôle.(8)/(Traduction personnelle)*

Pour cela, la FDA propose d'utiliser un programme de collecte et d'analyse des données en continu, à la fois analytiques et de fabrication. Le but étant de prouver que le procédé demeure valide, de mesurer la stabilité du procédé et de mettre en évidence des améliorations possibles de celui-ci.

*« Les fabricants doivent utiliser des programmes existants/en cours (§ 211.180(e)) pour collecter et analyser les données sur le produit et le processus afin d'évaluer l'état de maîtrise du processus. Ces programmes peuvent identifier des problèmes liés au procédé ou au produit ou des possibilités d'amélioration du procédé qui peuvent être évaluées et mises en œuvre par le biais de certaines des activités décrites aux étapes 1 et 2. » (8)/(Traduction personnelle)*

Des outils statistiques peuvent être utilisés afin de mettre en évidence des tendances ou pour prouver la stabilité et la robustesse du procédé de fabrication, de préférence élaborés par un statisticien.

*« Nous recommandons qu'un statisticien ou une personne ayant reçu une formation appropriée en technique de contrôle statistique du processus élabore le plan de collecte des données et les méthodes et procédures statistiques utilisées pour mesurer et évaluer la stabilité et la capacité du processus. » (8)(Traduction personnelle)*

La FDA suggère également que soient pris en compte dans cette analyse, les éventuels défauts, déviations, réclamations clients, variations de rendements, hors-spécifications relatifs à la qualité du produit. Il est déjà fait mention de ces données dans les revues qualité produit, mais ici, elles sont prises en compte rapidement derrière la production du lot, et non plusieurs mois après, comme pour les RQP.

*« Les variations peuvent également être détectées par l'évaluation en temps utile des réclamations pour défaut, des constatations de non-conformité aux spécifications, des rapports de déviation des processus, des variations de rendement des processus, des dossiers de lots, les enregistrements des matières premières entrantes et les rapports d'événements indésirables. » (8) (Traduction personnelle)*

L'ensemble des données générées doivent être revues régulièrement notamment par le secteur qualité et la production afin de discuter des éventuelles variations de procédé, et pour organiser correctement la mise en place et le suivi d'actions visant à corriger les dérives.

*« Nous recommandons que l'unité qualité rencontre périodiquement le personnel de production pour évaluer les données, discuter des tendances possibles ou des variations indésirables du processus, et coordonner toute correction ou action de suivi par la production. » (8) (Traduction personnelle)*

#### 2.4.2.4. Ligne directrice de l'Agence Européenne du Médicament (9)

L'agence Européenne du Médicament (EMA) a publié en 2012, puis mis à jour en 2016, une ligne directrice concernant la validation dans l'industrie pharmaceutique. Elle a été globalement reprise dans l'Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Cette ligne directrice développe notamment, la validation en continue des procédés de fabrication ou « continuous process verification ».

Cette notion est légèrement différente de la « continued process verification », vérification continue des procédés.

En effet, la guideline explique que la « continuous process verification » « *est une approche alternative à la validation traditionnelle des procédés dans laquelle les performances de procédés sont surveillés en permanence. Cette « continuous process verification » peut être utilisée à la place de la validation des procédés ou en complément de celle-ci* » (9)

La distinction de ces deux principes sera détaillée au paragraphe suivant.

La guideline détaille également ce que l'on peut attendre de cette validation : « *il s'agit d'une approche en temps réel fondée sur la science et le risque. Elle permet de vérifier que le procédé fonctionne dans les paramètres spécifiés prédéfinis, que les produits répondent à tous les attributs de qualité critiques (CQA)* » (9). Pour cela, les entreprises doivent vérifier/collecter les performances du procédé et les attributs qualité de chaque lot (en cours de procédés ou sur le lot final) et effectuer une analyse de tendances sur les CQA. Cette évaluation doit s'effectuer avec des outils de maîtrise statistique des processus.

Au-delà des guidelines et textes réglementaires, certains industriels se sont penchés sur la question de cette vérification continue des procédés et ont proposé des stratégies types, permettant de répondre aux diverses exigences. Ce sont ces groupes de travail qui seront présentés au paragraphe suivant.

### 2.4.3. Discussion

La démarche de vérification continue des procédés ou Continued Process Verification (CPV) est un sujet qui a été introduit récemment dans les directives et qui suscitent beaucoup d'interrogations. Certains groupes de travail comme l'A3P se sont penchés sur le sujet afin de guider les industriels dans leur démarche de suivi de procédé de fabrication. (10)

Après avoir récapitulé les exigences réglementaires ICH Q10, BPF et FDA, une clarification des termes utilisées dans les guidelines est discutée ci-après afin de lever certaines ambiguïtés.

La "Continuous Process Verification" ou traduite comme « validation continue des procédés » (comme décrite dans la guideline de l'EMA, présentée au paragraphe précédent) est une approche alternative pour la validation de procédé dans laquelle les performances du procédé sont monitorées et évaluées en continu lors de la fabrication.

La "Continued Process Verification" ou traduite comme la « vérification continue des procédés » correspond à l'étape 3 de la validation des procédés décrite dans les directives FDA (Guidance for Industry Process Validation: General Principles) et aussi à l'étape « On Going Process Verification » décrite dans les directives Européennes.

L'article du magazine La Vague n°62 présente également les problématiques rencontrées lors du déploiement de ces nouvelles directives.

Tout d'abord, la différence d'approche considérant les produits historiques ou nouveaux est expliquée, et une proposition de démarche est proposée pour les produits historiques :

*« La démarche CPV est applicable à tous les produits qu'ils soient des produits commercialisés ou des nouveaux produits. Néanmoins, une distinction existe. Les produits commercialisés disposent d'une validation initiale des procédés ancienne et ne disposent pas de toutes les données de développement listant les attributs qualités critiques (CQA) et les paramètres procédés critiques (PPC).*

*Pour les produits commercialisés, il s'avère nécessaire de documenter via une analyse de risque les CQA et PPC afin de justifier la stratégie de contrôle (control strategy), qui fait partie intégrante de la démarche CPV. » (10)*

Une autre problématique est soulevée par le groupe A3P, celui de l'intégrité des données dans la collecte des données.

En effet, cette collecte peut être automatisée ou manuelle, et les méthodes de collectes sont dépendantes des systèmes, des ateliers de production et des sites.

Les données de CPV sont considérées comme critiques étant donné qu'elles justifient du maintien en statut validé ou non d'un procédé de fabrication. Les données doivent donc répondre aux exigences en matière d'intégrité des données.

L'intégrité des données est un principe qui doit être respecté dans l'industrie pharmaceutique ou chimique pharmaceutique, afin d'assurer aux patients, aux clients, la parfaite traçabilité des données relatives à la fabrication des produits. En cas de réclamations clients, en cas de rappels de lots, en cas de problèmes de pharmacovigilance, l'ensemble des données relatives à la fabrication d'un lot doit être conservé.

Les données, quelles qu'elles soient, doivent répondre à des critères qui sont par exemple décrit dans le guide "Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry", de la FDA de Décembre 2018. (11)

On y explique que ces données doivent être

- attribuables
- lisibles
- complètes / exactes
- originales ou copiées conformes
- enregistrées en temps réel

Ces critères forment le principe de l'ALCOA, principe de l'intégrité des données.

L'A3P propose de vérifier ces requis via un processus de collecte des données documenté et validé ou bien éventuellement d'effectuer une analyse de risque coûts/bénéfices pour justifier ou non l'implémentation d'un système informatique automatisé, permettant la collecte des données.

L'intégration du système CPV dans le système de qualité global pharmaceutique est également discutée. La démarche CPV est considérée comme un outil d'amélioration continue. De ce fait, celui-ci doit être complètement intégré au système qualité déjà existant, en prenant notamment en compte d'autres systèmes comme les RQP comme expliqué précédemment, la gestion des changements, le système de gestion des déviations, le système d'action correctives et préventives. Ces systèmes sont à intégrer au système CPV ou à gérer parallèlement à celui-ci. La CPV doit être utilisé comme un outil complémentaire nécessaire pour maîtriser les procédés de fabrication, et pour assurer la qualité des produits de santé.

*Héron et al.* (10) expliquent que la plupart du temps, le système CPV se fait via des protocoles et rapports où les analyses de risques et les analyses de tendances sont des données d'entrée aux autres systèmes, notamment les revues annuelles produits ou bien les déviations.

Il peut également être le moyen de confirmer ou infirmer l'impact d'un changement sur un procédé de fabrication, ou d'une action CAPA et être dans ces cas utilisés comme critères d'efficacité.

Le système CPV est également complémentaire aux systèmes de détection des résultats hors tendances et hors spécifications. De façon générale, les résultats hors tendances doivent être investigués afin prévenir leurs réapparitions.

Ce système CPV est de plus en plus utilisé chez les façonniers de l'industrie pharmaceutique (CDMO). Le site internet PharmaManufacturing (12), qui recense l'ensemble des besoins d'informations et d'évolution des professionnels pharmaceutiques et biopharmaceutiques dans les domaines notamment de la fabrication, de l'assurance qualité, et du contrôle qualité, a rédigé un article retraçant l'ensemble des recommandations en termes de système CPV au sein d'une industrie pharmaceutique.

L'article mentionne notamment un numéro de priorité de risque (RPN). Celui-ci a pour but d'adapter le système en fonction de l'historique du procédé, sa connaissance et ses performances. Celui-ci est calculé selon différents critères :

- données de développement,
- compréhension des processus
- données de performance historiques.

#### Données de développement : (12)

Ces données de développement regroupent notamment l'étude des paramètres critiques (CPP) et des attributs qualité critiques (CQA).

Les CQA et QPP sont définis comme suit : (13)

- Critical Quality Attributes (CQA) : *propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique, ou caractéristique qui doivent être dans les limites appropriées pour assurer la qualité voulue du produit fini.* (Traduction personnelle)
- Critical Process Parameter (CPP) : *Paramètre de procédé dont la variabilité a un impact sur un CQA et qui doit être suivi et contrôlé pour assurer que le procédé donne des produits de la bonne qualité.* (Traduction personnelle)

Les rapports de développement mettent en lumière les relations entre les paramètres de production et les attributs qualité sur lesquels ils ont une influence.

Ce type de paramètres pourra alors faire partie des collectes de données à suivre dans le système CPV.

### Compréhension des processus : (12)

La connaissance du procédé de fabrication est également importante et peut être utilisée pour la détermination des paramètres à suivre dans le système. Un produit récent, moins connu des opérateurs de production pourra faire l'objet de mesures additionnelles afin d'assurer la robustesse du procédé.

### Données de performance historique : (12)

Les calculs de performance Ppk ou Pp comme mentionnés au début de cette thèse peuvent également être un critère pour décider du suivi d'un paramètre. Utiliser les données de produits commercialisés, analyser les tendances, calculer les index de capabilités, permet de prouver la répétabilité et la robustesse de chaque étape, et de justifier de leur intégration au suivi CPV.

Les index de capabilités et les graphiques de contrôle statistiques des processus sont élaborés pour les attributs de qualité critiques et les paramètres critiques de fabrication.

Un rapport de CPV/tendance est rédigé et comprend notamment l'analyse des paramètres critiques et des attributs qualité, leurs graphiques de tendances en cours de fabrication et/ou sur les produits finis et les recommandations pour la suite de la production.

L'ensemble de ces articles et exigences réglementaires ont amenés une société de chimie pharmaceutique à vouloir mettre en place un système de vérification continue des procédés. L'ensemble de ce cas de mise en application sera décrit dans la partie suivante.

## **3. MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE SURVEILLANCE DES PROCEDES DE FABRICATION**

Cette partie présente un cas concret d'application de la mise en place d'un système CPV au sein d'une industrie chimique pharmaceutique. Le but est de gagner en connaissance sur les procédés et de faciliter la mise en évidence de dérives. Le défi est de répondre aux exigences des autorités tout en restant conscient de la nécessité de créer un système à l'échelle de l'usine. L'entreprise fait partie d'un groupe international, spécialisé dans la chimie fine avec 4 usines en Europe dont 2 en France, 1 en Belgique et 1 en Allemagne.

Le site sur lequel nous avons déployé ce système emploie environ 250 employés, fabrique près de 15 actifs différents tout au long de l'année, en continu ou en campagne pour une production totale d'environ 500 tonnes. Les équipes de production représentent une grande partie de l'effectif, avec notamment des ingénieures chimistes qui ont la charge de l'industrialisation des procédés et de l'amélioration continue et surveillance des procédés. Le système qui sera présenté, a été réfléchi de manière globale et commune aux 3 sites franco-belges du groupe.

En tant qu'apprentie, j'ai pu faire partie du groupe de travail composé d'un responsable validation des procédés, d'une responsable assurance qualité, et de différents intervenants notamment en quality by design, en contrôle qualité, et en fabrication.

### **3.1. État des lieux**

#### 3.1.1. Validation

Lors de mon arrivée dans l'entreprise, la validation traditionnelle initiale sur 3 lots consécutifs était d'usage et suffisait à valider le procédé et à assurer sa robustesse. Le responsable validation des procédés était évaluateur des change control, et devait déclencher ou non une revalidation, en cas de modifications impactant le statut validé du produit et de son procédé. Il existait également des revues qualité produit (RQP) comme décrit dans les paragraphes suivants, dans lesquelles le besoin de revalidation était éventuellement proposé.

#### 3.1.2. Suivi

Chaque API (Ingrédient pharmaceutique actif) fabriqué dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication faisait l'objet d'une revue qualité produit (RQP) dont la période était de 1an. Dans ces revues, des analyses de tendances étaient effectuées et des capacités étaient calculées, et ce, à la fois sur tous les paramètres analytiques libérateurs, et sur les rendements de synthèse, ainsi que sur les analyses critiques de certains intermédiaires de fabrication.

La collecte des données analytiques se faisait en utilisant l'outil d'extraction du système LIMS (système automatisé de contrôle et d'enregistrement des laboratoires) validé en place. Par ce système validé passait notamment la saisie des résultats analytiques, leurs vérifications par le contrôle qualité, et la libération des produits par l'assurance qualité.

Certaines données de production étaient saisies manuellement dans des fichiers Excel, afin d'avoir un suivi de certains paramètres identifiés comme clés ou critiques. Ces fichiers n'étaient utilisés que par la Production. Cet enregistrement était non formel, non procéduré, non validé et en dehors d'un système assurant l'intégrité des données.

### 3.1.3. Gestion de la production

La production s'effectue dans des équipements de taille industrielle (réacteur de 1000L, cristalliseur, filtre lisseur sécheur). Le produit fini est un actif pharmaceutique (API), ou un intermédiaire, généralement sous forme de poudre cristalline.

Les équipements de fabrication sont gérés par un système DCS (Distributed Control System ou système numérique de contrôle-commande), qui permet le pilotage des procédés via une interface homme/machine.

Les types d'opération de production sont très variés :

- Coulée de solvants
- Chargement de poudres/réactifs
- Réaction solide-solide
- Extraction liquide-liquide
- Cristallisation à froid, via des paliers de cristallisation
- Séchage, etc...

Une unité opératoire peut durer plusieurs heures et avoir plusieurs paramètres critiques ou non (agitation, température, durée).

La plupart des procédés de fabrication se déroulent en « recette » : ils sont menés de manière automatique via le système informatisé de conduite de procédé.

Toutes les données sont saisies initialement dans le système (paramètres de procédés, enchaînement des unités opératoires). Ces recettes sont validées lors de leur implémentation. De ce fait, les opérations gérées par le système sont moins variables et moins soumises à erreur humaine que les conduites de procédé en mode « manuel ».

Depuis les mises à jour des textes réglementaires, les clients de la société demandaient de plus en plus souvent la mise en place d'un système de vérification continue des procédés. Il a fallu ainsi lancer une équipe projet sur l'implémentation de la CPV au sein de l'entreprise, pour répondre aux demandes de nos clients et des autorités, pour permettre d'assurer la qualité de nos produits et la sécurité des patients.

## **3.2. Lancement du projet**

### 3.2.1. Benchmarking

L'entité belge du groupe avait déjà mis en place ce système de vérification continue des procédés. Nous avons alors pu échanger sur la démarche et stratégie qu'ils avaient adoptées et également avoir leur retour quant à la phase d'implémentation du système.

De façon générale, il a été conclu que le système en place était difficile à suivre, et que, bien qu'en application, il n'était pas entièrement déployé sur tous les produits. En effet, de trop gros travaux avaient été demandés et les équipes se sont vues dépasser par la charge de travail.

Quelques exemples de documents qu'ils avaient créés pour le projet ainsi que leur procédure ont été récupérées afin de pouvoir s'inspirer de ce système.

La procédure décrivait des revues très rapprochées, des enregistrements de données demandés en trop peu de temps, une phase d'implémentation prévue trop rapide. La procédure n'était donc pas suivie.

Suite à ces échanges, nous avons donc conclu qu'il fallait être prudent sur la démarche à suivre pour ne pas tomber dans le même constat : lancer un projet trop ambitieux, se laisser submerger par la charge de travail et avoir un manque de suivi des équipes.

### 3.2.2. Recherches réglementaires

Avant de lancer la stratégie et la procédure du nouveau système, une veille réglementaire a été nécessaire. L'ensemble de ce travail a été présenté précédemment.

L'ensemble de ces documents et sources nous ont permis de mettre en place le système présenté ci-après.

### 3.2.3. Implication de la R&D :

Notre réflexion s'est également portée sur le rôle du secteur de Recherche et Développement sur ce système.

En effet, un suivi régulier, quasi immédiat des données de production implique de choisir les plus pertinents afin de ne pas tomber dans la sur-qualité.

Nos équipes de QBD (Quality By Design) nous ont conseillé de suivre le même système qu'eux, à savoir une revue des paramètres de production et des attributs qualité afin de choisir les plus critiques via une analyse de risque, sans que rien ne soit pour autant définitif.

Suite à ces différents échanges, nous avons commencé à élaborer une procédure CPV décrivant le processus de notre stratégie.

### 3.2.4. De la stratégie à la procédure...

Tout d'abord, la priorisation des produits était une évidence : certains produits historiques fabriqués depuis plus de 20 ans sur le site ont des procédés très robustes et ne sont pas les plus critiques. Nous cherchions donc une façon de classer les produits pour les implémenter au fur et à mesure dans notre système. Basée sur une grille de décision et sur des critères prédéfinis, 3 classes de produits ont été identifiées : celles-ci seront décrites ultérieurement au paragraphe 3.3.1..

Nous voulions également créer des groupes CPV, spécifiques à chaque produit. Ces groupes seraient multidisciplinaires et comprendraient des experts en production, en contrôle qualité, en assurance qualité et en R&D.

Chaque groupe devra déterminer et justifier l'ensemble des paramètres de procédé et des paramètres analytiques qui pourront être contrôlés, selon leurs criticités et leurs capacités à être suivis.

Une fois les paramètres choisis, chaque groupe devrait faire en sorte que les données à récolter le soient en un temps relativement réduit, pour être le plus proche d'un suivi en continu.

Concernant la collecte des données de production, il était impossible d'utiliser le système automatique de « recette » du secteur de fabrication, celui-ci ne permettant pas d'extraire facilement des données pour chacun des lots produits. La saisie se ferait donc manuellement, au fur et à mesure de la production des lots. Le point de l'intégrité des données sera discuté ultérieurement dans cette thèse.

Or, une partie des données de production étaient jusque-là enregistrées dans des documents Excel, sans que cela ne soit formalisé. Nous avons là un moyen de montrer que la démarche de surveillance des procédés existait déjà, et qu'il n'y aurait qu'une faible charge de travail supplémentaire au sein des services de production.

Concernant le suivi des données analytiques le système informatisé LIMS nous permet de faire des extractions et un transfert des données de chacun des lots produits, ce qui permet d'éviter une double saisie des données dans le LIMS et dans un fichier Excel CPV.

Au-delà de la surveillance pour vérifier la robustesse des procédés, nous voyions également l'opportunité de collecter des données utiles en cas d'investigations ou de début de dérives. Agir avant la non-conformité est un gage de qualité appréciable, aussi bien de nos équipes, de la direction que de nos clients.

### 3.2.5. Présentation du projet

Après avoir réalisé une ébauche de stratégie et de procédure, nous avons initié une réunion de présentation du projet CPV à l'ensemble des chefs de service du site.

Le but était d'expliquer la raison pour laquelle ce système allait être lancé, en quoi il consisterait, de répondre à leurs questions, et d'affiner avec les experts de chacun des secteurs les réponses aux questions que nous nous posions.

Lors de cette réunion, une grande majorité des personnes présentes ne comprenait pas l'intérêt d'un tel projet. De plus, la charge de travail supplémentaire potentiellement affectée à chaque service était sources d'inquiétudes.

Nous avons donc dû mettre en avant lors de notre présentation, que la saisie des données était déjà en partie réalisée : au laboratoire dans le LIMS, système validé dans lequel les données sont revues et en production de façon informelle. La charge de travail ne serait donc pas beaucoup plus importante qu'auparavant.

De plus, la production s'est étonnée de l'intérêt d'un tel projet dans les cas de produits où les paramètres de procédés ont déjà 3 niveaux de sécurité :

- Les paramètres du mode opératoire de fabrication : parfois plus restrictifs que le NOR
- Les NOR : (Normal Operating Range, étendu de travail usuelle), qui sont plus restrictifs que les PAR
- Les PAR : (Proven Acceptable Range, étendue acceptable), les paramètres de tests du procédé de fabrication au-delà desquels le procédé n'a pas été testé.

Chaque limite est imbriquée dans la suivante comme illustré Figure 16.

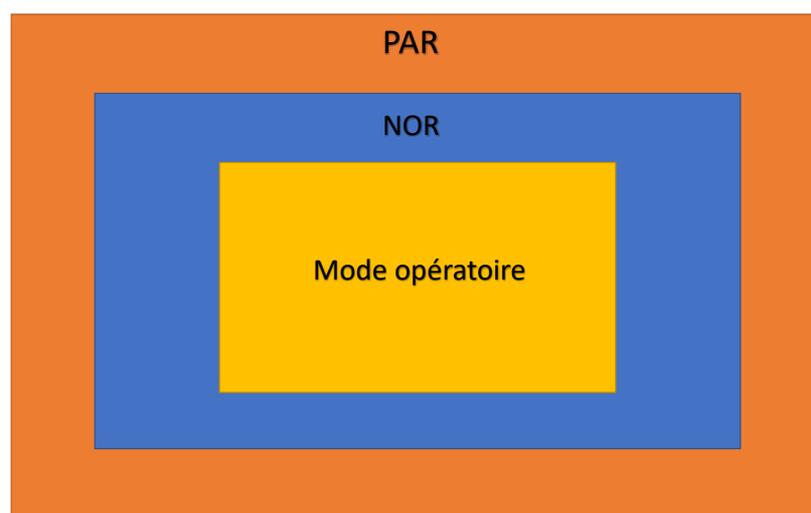


Figure 16 : Illustration des PAR, NOR et limites du mode opératoire de fabrication

Ainsi, avant de sortir des limites de méthode de production ou des limites du dossier réglementaire, des limites d'alerte existent déjà, ont été élaborées par la R&D et sont utilisées par la production.

Nous leur avons alors proposé une stratégie de choix des produits à suivre en CPV selon des critères qui seront listés et pour lesquels des index chiffrés permettront de réaliser, à terme, une analyse de risque.

Nous leur avons également suggéré que les paramètres suivis pourraient être choisis, entre autres en fonction de l'existence des limites NOR et PAR.

Après avoir modifié quelques principes et règles de notre stratégie, voici celle que nous avons adoptée.

### **3.3. Méthodologie proposée**

#### 3.3.1. Grille de décision : Mise en évidence des procédés de fabrication à risque

Tout d'abord, nous avons imaginé élaborer un équivalent d'analyse de risque qui permettrait de classer en 3 catégories l'ensemble des produits fabriqués sur chaque site. Cette analyse est appelée « grille de décision ». De façon générale, voici sous forme d'un logigramme, le principe de cette grille de décision :

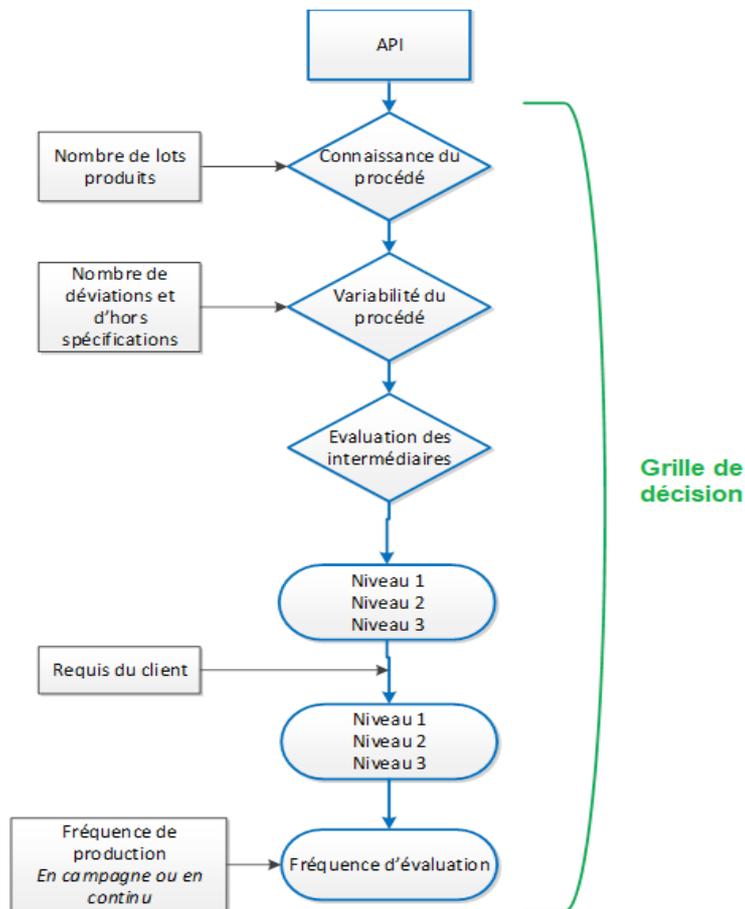


Figure 17 : Flux des critères mis en place dans la grille de décision, pour le choix du niveau de suivi des produits

Cette grille de décision se présente sous forme d'un formulaire et compile un certain nombre d'informations détaillées dans les points suivants présentés dans les sections 3.3.1.1 à 3.3.1.4.

### 3.3.1.1. Contexte du produit et de son procédé de fabrication

L'historique du produit : le nombre de lots fabriqués, le nombre de lots produits par année, le nombre d'années de fabrication sont décrits dans ce paramètre. Le but étant de prouver la connaissance et l'historique important qu'ont pu acquérir les ingénieurs et opérateurs de fabrication sur les produits.

### *3.3.1.2. Vérification de l'état validé*

Le statut de validation du produit : cet item correspond aux différentes validations qui ont été faites, les changements qu'il y a pu y avoir entre 2 validations (Change Control).

Le but étant de voir si des améliorations et des optimisations ont déjà été effectuées sur ces produits. Dans ce cas, on montrera que suffisamment de recul et de connaissances ont été accumulés sur le produit pour permettre les optimisations.

### *3.3.1.3. Ratio déviations / lots produits*

La variabilité des produits : il s'agit d'établir un historique sur plusieurs années du nombre de déviations liées à un manque de robustesse du procédé. Ces déviations ayant pu conduire au refus des lots fabriqués, ou des investigations longues. Le but étant de voir si le procédé est souvent soumis à déviations et à de la variabilité.

### *3.3.1.4. Modifications/Améliorations déjà proposées*

Les CAPA en cours : les CAPA en rapport direct avec le procédé, en cours de mise en place et qui seraient des améliorations du procédé sont listés. Tout comme les change control, ils permettent de mettre en évidence une démarche d'amélioration et d'optimisation du procédé en question.

### *3.3.1.5. Pourquoi un équivalent d'analyse de risque ?*

Aux prémices du groupe de travail, nous ne savions pas ce qui allait ressortir de cette grille d'évaluation, ni quelle pondération nous devions attribuer à chaque critère.

De ce fait, ce formulaire est présenté comme une grille d'évaluation, qui sera passée en revue par l'ensemble des parties prenantes du groupe CPV du produit. Une décision collégiale sera ensuite prise quant au niveau de suivi de produit.

### *3.3.1.6. Niveau de suivi du produit*

Grâce aux différents critères listés, le groupe CPV peut alors classer le produit parmi trois niveaux :

### Niveau 1 :

Ce niveau est destiné aux procédés bien maîtrisés, fabriqués depuis un temps relativement important et ayant générés peu ou pas de déviations liées au procédé. Pour ce niveau, le suivi des paramètres de procédé n'est pas requis.

Un suivi par cartographie des résultats analytiques identifiés comme critiques est effectué, et en cas de résultats hors tendances, un rapport de déviation sera généré conformément à la procédure interne de l'entreprise.

Les cartes de contrôles et les résultats hors tendances seront revus et analysés dans la revue qualité produit, qui permettra alors de confirmer ou non le niveau 1 du produit. Aucun rapport CPV ne sera généré pour ces produits.

### Niveau 2 :

Ce niveau 2 est destiné aux procédés générant parfois des déviations dues à leur manque de robustesse, mais surtout pour lesquels il y a moins d'expérience de production. Dans ce cas, les paramètres de procédé et les résultats analytiques identifiés comme critiques seront suivis par carte de contrôle. En cas de hors tendance (OOT), celui-ci sera reporté dans une déviation conformément à la procédure en vigueur.

Leur niveau sera ré-évalué et enregistré dans les revues annuelles produit.

Aucun rapport CPV ne sera généré pour ces produits.

### Niveau 3 :

Ce niveau 3 est destiné aux produits récemment introduits dans l'usine, pour lesquels aucune donnée historique n'est disponible ou pour lesquels la validation vient d'avoir lieu. Dans ces cas, le processus CPV complet sera appliqué. Les paramètres de production et les attributs qualité identifiés comme critiques seront suivis par des cartes de contrôle, l'analyse de tendances et la réévaluation du niveau CPV sera enregistrée dans un rapport de CPV.

En cas d'évènements inattendus affectant la qualité du produit et remettant en cause le programme CPV du produit, une augmentation du niveau de CPV peut être nécessaire. Ceci sera enregistré dans une nouvelle version de la grille d'évaluation.

L'ensemble des niveaux et leur spécificité ont été résumé dans le diagramme présenté ci-après :

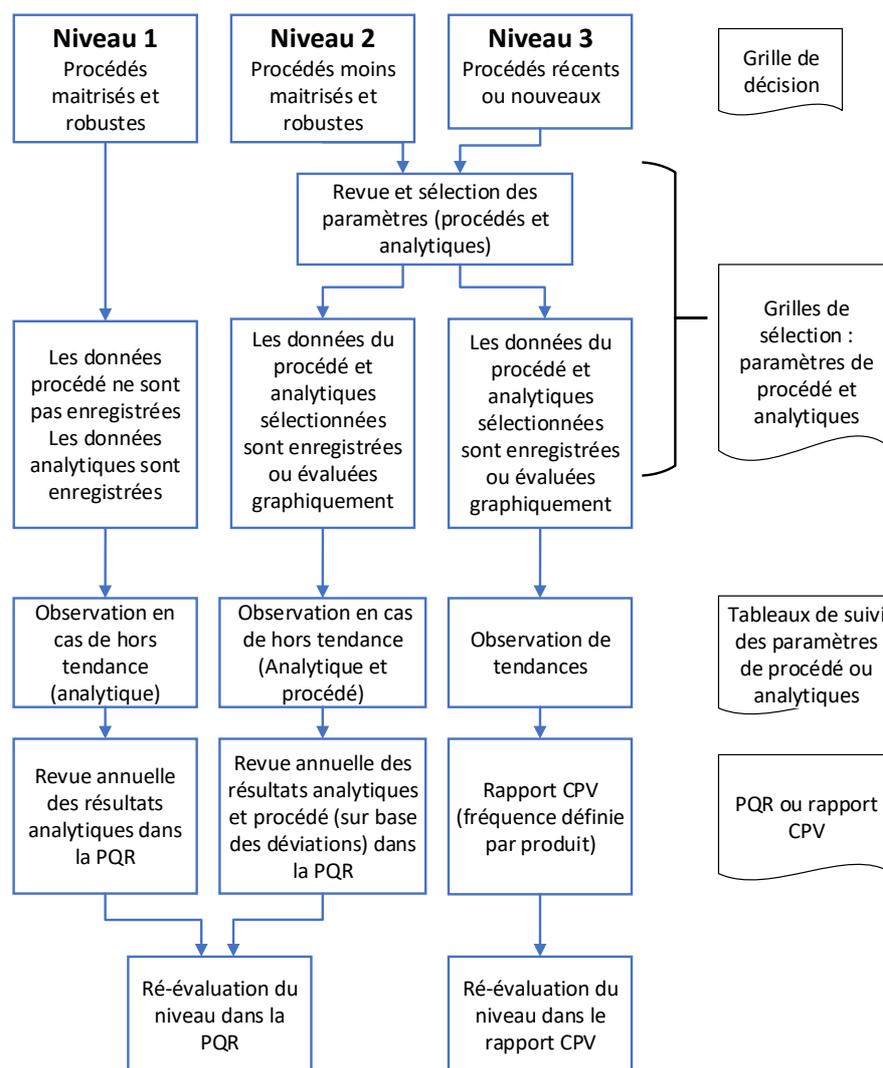


Figure 18 : Flux général des 3 niveaux de suivi des produits

### 3.3.1.7. Les exigences du client

Après le choix du niveau de suivi du produit, la grille de décision fera mention des exigences du client. En effet, certains clients, malgré notre analyse, demande un suivi particulier de certains paramètres, auquel cas nous adapterons le niveau de suivi du produit. Ce type de demande particulière fera alors l'objet d'un chiffrage.

#### *3.3.1.8. Le questionnement des intermédiaires*

De plus, une analyse doit également être faite sur les intermédiaires de fabrication. En effet certains peuvent être très stables et ne seront donc pas suivis mais d'autres peuvent sembler très variables et pourraient être intéressants à suivre. Au cas par cas, une grille de décision individuelle pourra être élaborée pour classer l'intermédiaire de fabrication dans les 3 niveaux de suivi.

#### *3.3.1.9. La fréquence de revue et de rapport CPV*

La fréquence d'évaluation et de revue des données est fixée par le groupe CPV en fonction de la fréquence de production des produits. Certains sont fabriqués par campagne, et d'autres en continu. De ce fait, les produits fabriqués en continu ont un historique plus important et sont globalement moins variables. La fréquence de revue sera ainsi justifiée dans la grille de décision.

Une fois la grille de décision approuvée par l'assurance qualité, elle est transmise à l'ensemble des personnes impliquées. Ce document peut être mis à jour autant de fois que nécessaire, tout en étant justifié.

#### *3.3.2. Sélection des paramètres de procédés et analytiques à suivre*

Le groupe CPV se réunit afin de sélectionner les paramètres de production ou analytiques qui seront suivis.

Ce choix est réalisé dans un formulaire (Annexe II) qui liste l'ensemble des paramètres de productions, leurs criticités selon la méthode de production, leurs limites réglementaires et leurs limites PAR et NOR, leur type de suivi (automatique ou manuel), leur capacité à être suivis (une température de coulée sera difficilement suivie, contrairement à une quantité de jus de filtrations par exemple)

Le même principe s'effectue pour les données analytiques, avec la liste de tous les attributs qualité critiques qui sont mentionnés sur le certificat d'analyse de nos produits. (Annexe III)

Les différents critères permettant de sélectionner les paramètres sont présentés ci-après :

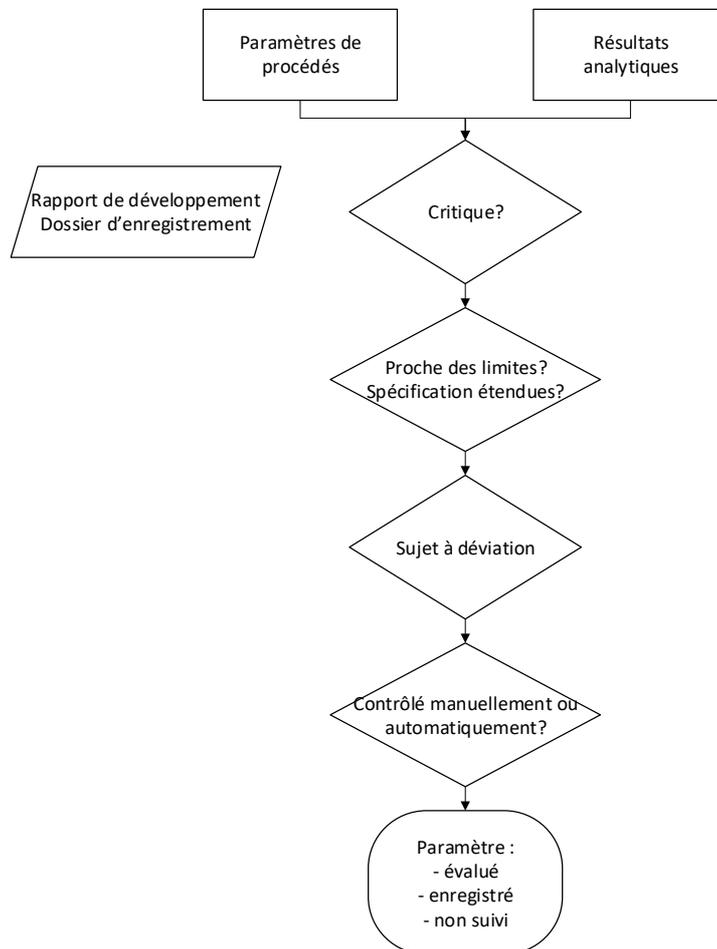


Figure 19 : Flux des critères applicables pour le choix des paramètres à suivre

### Criticité :

Si le paramètre a été défini comme critique lors du développement du procédé de fabrication, celui-ci devrait être suivi dans le système CPV.

### Robustesse :

Un certain nombre d'indicateurs de performance peuvent être calculés afin de vérifier la répétabilité et la robustesse du paramètre au fur et à mesure des lots (index de capabilités par exemple). Ils permettent alors d'évaluer si le paramètre est éloigné des spécifications, centré et resserré.

### Déviations :

Si le paramètre n'est pas considéré critique au sens ICH Q8 (ayant un impact sur les CQA) mais qu'il impacte notamment la productivité (perte de temps, temps d'utilisation des équipements trop grands) ou qu'il est souvent sujet à déviations, celui-ci peut également être suivi, dans une démarche d'amélioration continue, afin de trouver les causes de ces dérives et de réduire l'influence de ce paramètre sur la productivité et diminuer le nombre de déviations.

### Type de contrôle :

Comme expliqué précédemment, un système DCS (Distributed Control System) est utilisé dans le pilotage des opérations de fabrication. Certaines étapes de procédés sont gérées par recettes, c'est à dire sont pilotées par un automate. Dans le cas où l'intervention humaine et la manipulation manuelle du système sont nécessaires pour certaines opérations, celles-ci peuvent être intéressantes à suivre afin de vérifier la variabilité entre les opérateurs sur la conduite de l'opération, dans une démarche d'amélioration continue.

Une fois ces informations listées, l'ensemble du groupe décide quel suivi sera appliqué au paramètre : « non enregistré », « enregistré » ou « suivi ».

L'enregistrement consiste en la saisie simple de la donnée, dans un fichier Excel. Elle sera alors disponible en cas d'investigations. Celle-ci pourra passer en suivi cartographique quand cela sera jugé nécessaire, en cas d'augmentation des déviations sur cette donnée par exemple.

L'utilisation de fichier Excel non validé est un écart à l'intégrité des données qui sera développé au paragraphe 3.3.5.

Le suivi consiste en la création de carte de contrôle qui permet une visualisation en continue des paramètres avec leurs cibles et leurs limites d'alerte UCL/LCL.

Les limites UCL/LCL sont calculées à partir de 20 à 30 données historiques du produit, comme les premiers lots fabriqués à la suite de la dernière validation.

De plus, des règles statistiques peuvent être appliquées afin de surveiller plus ou moins spécifiquement certains paramètres. Ces règles permettent de mettre en évidence différents niveaux d'alerte :

**Règle 1** : une donnée ou plus se situe en dehors des limites d'alerte ( $3\sigma$ ) : OOT. Cette règle est la seule utilisée pour générer des rapports hors tendances pour les produits de niveau 1 et 2.

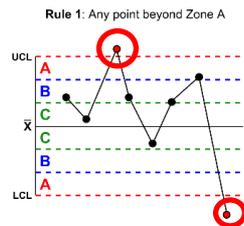


Figure 20 : Règle statistique numéro 1

Pour les produits de niveau 3, les règles suivantes (2 et 3) peuvent également être appliquées pour les paramètres de procédés ou les résultats analytiques. Cela sera justifié au cas par cas dans le tableau de sélection des données CPV.

**Règle 2** : 2 points sur 3 points consécutifs sont dans la zone A (entre  $2\sigma$  et  $3\sigma$ )

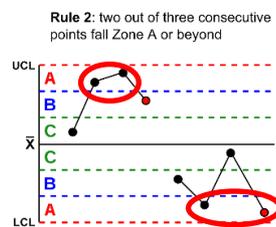


Figure 21 : Règle statistique numéro 2

**Règle 3** : 4 points sur 5 points consécutifs sont dans la zone B ( $1\sigma$  et  $2\sigma$ ).

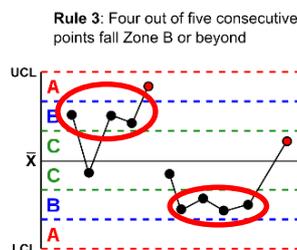


Figure 22 : Règle statistique numéro 3

Dans tous les cas, les résultats hors tendances ou hors spécifications seront gérés comme le mentionne les procédures internes de l'entreprise.

Une fois les paramètres choisis, chaque service a la responsabilité de créer les tableaux de suivi. Les données seront renseignées dans des fichiers Excel sécurisés, malgré qu'ils ne soient pas validés.

### 3.3.3. Le rapport CPV

Dans le cas des produits de niveau 3, à la fin de la période initialement déterminée, le rapport CPV devra résumer l'ensemble des événements qui se sont produits au cours de la campagne de production ou au cours de la dernière période de revue.

Le rapport listera l'ensemble des déviations, des tendances et des opportunités d'amélioration qui ont été détectées, les actions qui ont été mises en place ainsi que leur efficacité. Il fera également mention des changements nécessaires au maintien du procédé dans un état validé et du produit dans un niveau de qualité suffisante. Ces changements seront gérés via le système de gestion de changement (Change Control).

Ce rapport peut être élaboré de manière concomitante avec les rapports de campagne.

### 3.3.4. Intégration de la CPV dans le système qualité

L'idée essentielle de ce système est qu'il est complémentaire et totalement imbriqué dans un système qualité déjà en place. Les procédures de hors tendances ou hors spécifications, de gestion des modifications et des actions CAPA qui font partie intégrante du système actuel, seront suivies et appliquées au système CPV.

Le système CPV est présenté dans le diagramme ci-après, en indiquant les relations existantes avec les procédures et systèmes existants au sein du système de management de la qualité de l'entreprise.

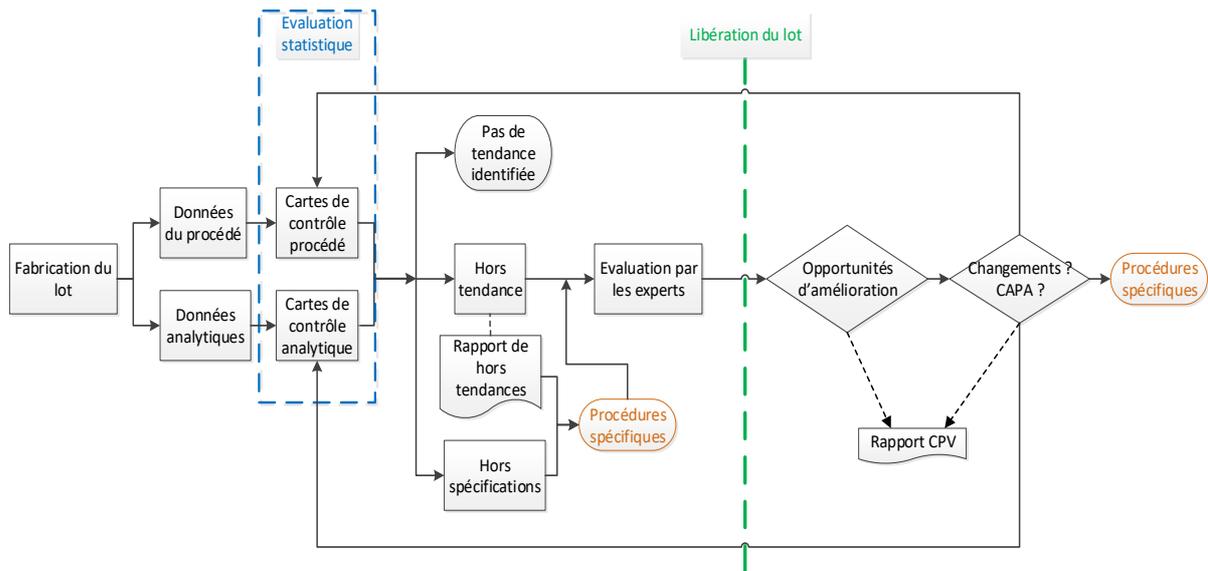


Figure 23 : Flux du système CPV intégré au système qualité actuel

### 3.3.4.1. Phase d'implémentation

Aujourd'hui, la procédure globale intersites qui régit l'ensemble de ce système est signée et mise en application.

Lors de la phase d'implémentation, une difficulté a été remontée concernant l'extraction des données analytiques. Les extractions ne pouvaient être faites au plus près de la libération du produit. De plus, afin d'obtenir des graphiques, un transfert dans un fichier Excel devait être réalisé. Suite à ces difficultés, il a été décidé de fonctionner comme pour les données de production, avec un fichier Excel dans lequel les résultats sont saisis manuellement. Ces fichiers analytiques seraient automatisés, mais non validés.

Concernant l'implémentation du système, spécifiquement au site de Dunkerque : les grilles de décision spécifiques à deux produits ont été générées. Les choix des paramètres analytiques et de production ont été formalisés via les formulaires adéquats.

Les deux produits sont suivis au niveau 3, l'un par demande client, l'autre par souhait des équipes de production de l'entreprise.

Concernant le premier produit, des rapports CPV ont été rédigés à la fin de chacune des campagnes par l'assurance qualité, avec le support des équipes de production et du laboratoire. Le rapport permet d'effectuer une revue des analyses et de certains paramètres de production, et permet d'assurer le suivi des lots. La saisie des résultats analytiques est effectuée avant la libération des lots, dans un fichier Excel automatisé non validé. Le suivi des rendements est à la charge de la production et est compilée dans le rapport.

Jusqu'ici, aucune tendance ou dérive du procédé n'a été relevée. Il est même à penser que le procédé est très robuste, ne déclenchant aucun OOS ou OOT depuis 4 campagnes. Les teneurs en impuretés demeurent très basses, les rendements sont relativement bons.

Il sera prochainement proposé de passer le produit en niveau 1, notamment grâce à l'historique et au recul que nous avons désormais sur le produit, son procédé et ses analyses.

Concernant le second produit, le choix des paramètres de production a été demandé par les équipes fabrication, afin de résoudre notamment des difficultés de cristallisation trop longue sur certains lots. Les paramètres analytiques à suivre ont également été choisis.

Le produit en question était suivi de façon informelle depuis le début de son lancement en 2017. Malgré l'implémentation de ce système, qui prévoyait de formaliser les suivis effectués par la production, le système CPV n'a pas été plus loin. En effet, par manque de temps, aucun rapport CPV n'a pu être généré depuis l'année qui a suivi l'implémentation du système, alors que 3 rapports par an avaient été demandés. Le suivi des paramètres, le calcul des UCL/LCL par les équipes de production prenant trop de temps, le suivi de ce système pour ce produit a été mis de côté.

Concernant les autres produits du site, le système CPV n'a pour le moment pas encore été implémenté. En effet, un certain nombre de difficultés ont été remontées au fur et à mesure de l'utilisation du système, et il s'avère aujourd'hui compliqué de continuer le déploiement de ce système en l'état. De ce fait, un certain nombre d'écarts et également d'opportunités seront développés dans le paragraphe suivant 3.3.5.

### 3.3.5. Opportunités d'améliorations

Le système décrit précédemment dans cette thèse s'inscrit parfaitement dans une démarche d'amélioration de la qualité, comme le montre le PDCA (Plan, Do, Check, Act) suivant :

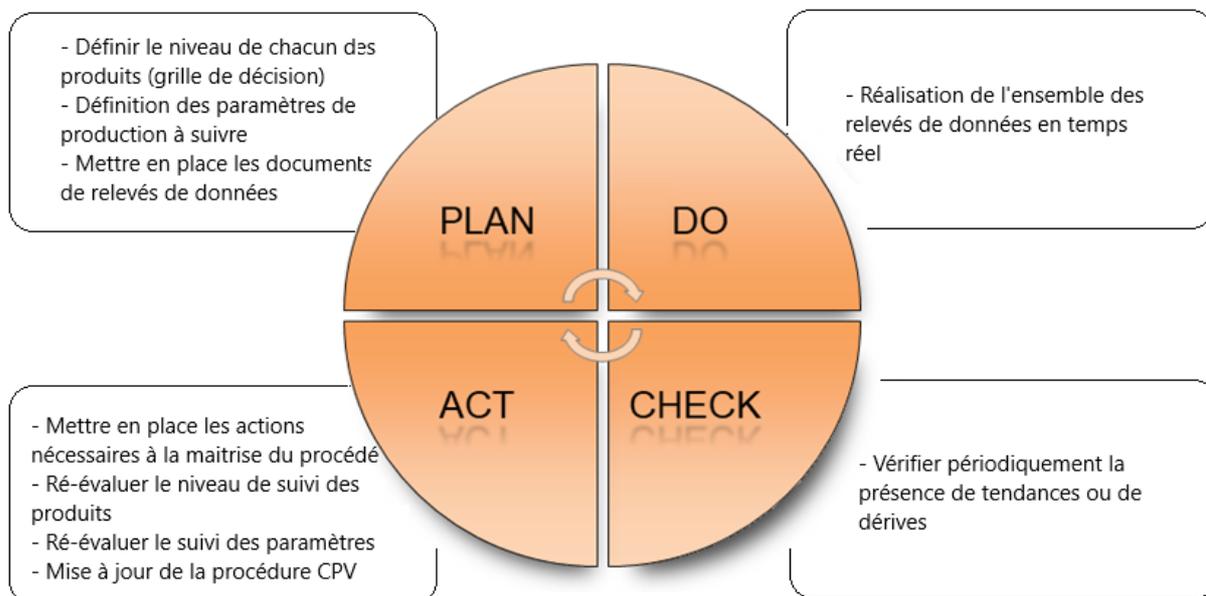


Figure 24 : PDCA du système CPV mis en place

Ce système de carte de contrôle en continu peut également être utilisé comme outil d'amélioration du Six Sigma. Il s'intègre totalement dans une démarche de maîtrise des procédés, afin de satisfaire toujours plus les clients et d'assurer à nos clients finaux, les patients, une sécurité de prise du médicament.

Concernant les opportunités d'amélioration du système, plusieurs idées peuvent être exposées.

La première opportunité est l'implication des principaux acteurs de ce système dès le début du projet. La production, le laboratoire sont les principaux services utilisant ce système. Avoir le point de vue de ces équipes dès le début du projet permettrait d'adapter plus facilement ce nouveau système qualité. Cela permettrait également d'obtenir leur adhésion et leur implication dans ce nouveau système, qu'ils utiliseront ensuite.

Il est important de comprendre et faire comprendre que ce système n'est pas uniquement fait et suivi par les équipes d'assurance qualité. Il doit faire partie intégrante des objectifs de chaque service, afin d'être suivi par tous.

La seconde est le changement de culture. En effet, l'implémentation d'un nouveau système de gestion de la qualité comme la CPV requiert une prise de conscience collective, du technicien de laboratoire, en passant par l'opérateur de production, l'ingénieur et la direction. L'implémentation d'un nouveau système prend du temps et nécessite des changements d'habitudes.

Le fait de devoir enregistrer, au fur et à mesure les données de production ou analytiques, change la façon dont les techniciens et ingénieurs doivent travailler. Ce changement de méthode de travail doit être anticipé, et la charge de travail supplémentaire doit être prise en compte lors du déploiement. En effet, ce système s'ajoute au management de la qualité globale qui existe déjà, et les tâches de routine qui elles, sont bien ancrées dans les postes de travail ne doivent pas être mises de côté.

La troisième opportunité serait la résolution des différents écarts relevés :

- La création des fichiers Excel

Ce point a été exposé à plusieurs reprises dans cette thèse. Ces fichiers de saisie de données ne sont aujourd'hui pas validés et ne répondent pas aux exigences des réglementaires concernant l'intégrité des données.

- Les résultats saisis ne répondent pas à l'ALCOA

Les résultats sont saisis manuellement, ils ne sont pas double-contrôlés et ne correspondent donc pas aux critères de l'intégrité des données. Ces données sont utilisées afin de gagner en connaissance et robustesse sur les procédés, elles sont donc critiques et doivent être correctes et vérifiées. Or aujourd'hui, le système ne répond pas à ces exigences.

Concernant ces deux points, si la saisie manuelle doit être conservée, les fichiers Excel utilisés doivent être validés et les résultats double vérifiés.

Afin de palier à ces deux écarts, l'utilisation d'un système ERP validé permettrait de répondre aux exigences d'intégrité des données et permettrait également de gagner du temps.

En effet, le système ERP en place à ce jour est utilisé pour saisir l'ensemble des résultats analytiques, pour in fine libérer les lots. La saisie existe donc déjà, celle-ci est double vérifiée et le système ERP est validé.

Or, il n'y a, à ce jour, aucun moyen d'avoir un suivi en direct des lots, via une carte de contrôle dans ce système. Un développement d'applications de ce système ERP pourrait être initié afin de répondre aux demandes de ce système CPV.

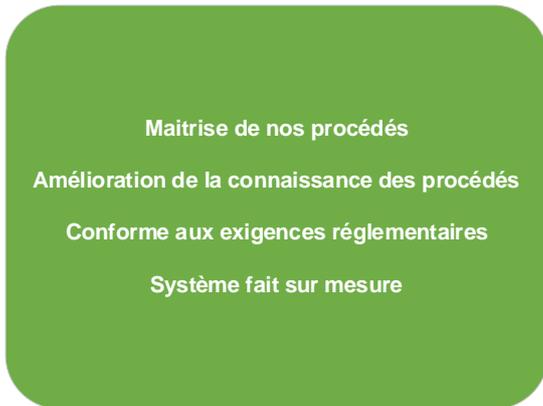
Une autre amélioration à apporter à ce système serait l'utilisation d'une réelle analyse de risque pour le classement des produits selon les 3 niveaux préétablis. Avoir une classification, une pondération claire ne laisserait aucune place aux interprétations ni aucune subjectivité. Les produits seraient tous classés selon des critères uniques et le système se verrait être beaucoup plus robuste.

La dernière opportunité serait d'être audité sur ce système par nos divers clients. A ce jour et depuis l'implémentation de la procédure, nous avons reçu plusieurs clients et 1 inspection, mais aucun n'a eu l'occasion d'auditer notre système CPV. De ce fait, nous n'avons pas de regard extérieur à ce système. Sa robustesse, son applicabilité ne sont pas challengées, ce qui ne nous permet pas de nous améliorer.

Pour conclure sur ce projet, une analyse SWOT de conclusion est présentée en Figure 25 : analyse SWOT sur le projet CPV, permettant de visualiser les forces, les faiblesses, les opportunités et les menaces liées à ce système.

## Implémentation de la vérification continue des procédés

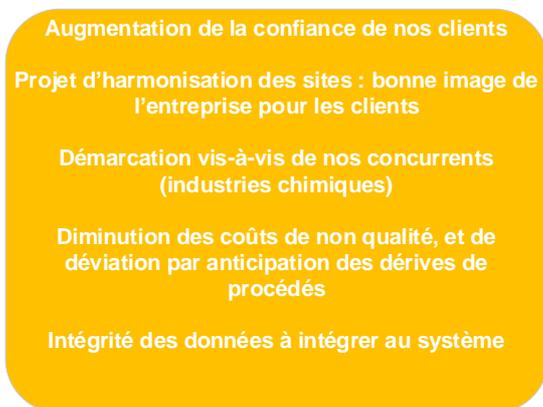
### FORCES / STRENGTHS



### FAIBLESSES/WEAKNESSES



### OPPORTUNITES/OPPORTUNITIES



### MENACES/THREATS



Figure 25 : analyse SWOT sur le projet CPV

## CONCLUSION

Au même titre que l'industrie pharmaceutique, l'industrie chimique se doit de respecter les exigences réglementaires des différentes institutions. La vérification continue des procédés fait partie de ces points comme nous avons pu l'exposer et est de plus en plus demandée par l'ensemble des clients de l'industrie pharmaceutique. Un certain nombre de difficultés ont pu être remontées lors de l'implémentation de ce système, et celles-ci doivent être prises en compte afin de l'améliorer.

De façon générale, ce système CPV permet de gagner en connaissance sur les produits et les procédés que nous utilisons au quotidien dans nos usines.

Améliorer notre connaissance sur les procédés, c'est également augmenter la fiabilité de nos produits, leur qualité, et finalement assurer la sécurité de nos patients.

Ce système a permis de compléter le système préexistant des revues qualité produit. Ces deux systèmes sont complémentaires et ont un même but : vérifier la performance des procédés de fabrication, détecter, anticiper et agir en cas de dérives des procédés afin d'assurer aux patients, des médicaments de qualité, en toute sécurité.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,

Jean-Michel CARDOT

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Code de la Santé Publique - Legifrance. Article L5111-1 [Internet]. sept 20, 2021. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/)
2. CPMP/ICH/4106/00, European Medicines Agency. ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients [Internet]. 2000 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients>
3. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2020 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
4. EMA/CHMP/ICH/24235/2006 EMA. ICH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf)
5. Pillet M. Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC). Paris: Eyrolles; 2008.
6. Duret D, Pillet M. Qualité en production, de l'ISO 9000 à Six Sigma. 3ème édition. Paris: Eyrolles; 2009.
7. EMA/CHMP/ICH/214732/2007 EMA. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf)

8. Center for Veterinary Medicine, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Process Validation: General Principles and Practices [Internet]. 2011 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/process-validation-general-principles-and-practices>
9. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1,Corr.1, European Medicines Agency. Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions [Internet]. 2016 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions>
10. HÉRON V. Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'Annexe 15 des BPF et des guidances FDA. A3P [Internet]. juill 2019 [cité 9 mai 2021];(La Vague n°62). Disponible sur: <https://www.a3p.org/strategie-de-validation-des-procedes-et-mise-en-application-de-lannexe-15-des-bpf-et-des-guidances-fda-verification-continue-des-procedes-cpv/>
11. Center for Veterinary Medicine, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Regulatory Policy, Center for Biologics Evaluation and Research. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry [Internet]. FDA; 2018 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers-guidance-industry>
12. Alsmeyer D, Pazhayattil A, Apotex Inc. A Case for Stage 3 Continued Process Verification [Internet]. Pharma Manufacturing. 2014 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2014/stage3-continued-process-verification/>

13. Maguire J, Peng D, OPQ/CDER/FDA. How to Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters. 2015 oct 6; Maryland.

## Annexe I : Grille de décision – choix du niveau de suivi CPV

### 1. ÉVALUATION DE LA CONNAISSANCE DU PROCÉDÉ

#### 1.1 DEVELOPPEMENT INITIAL

Au départ, le procédé a été:  développé par Minakem  
 transféré par le client

Documents disponibles sur le développement du procédé:

- Rapport QbD
- Etude de paramètres
- Autres (à détailler)

#### 1.2 VALIDATION

Date de la validation initiale : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de la dernière revalidation : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Historique de revalidation

<i>N° du rapport de validation</i>	<i>Modification</i>

#### 1.3 MODIFICATION DE PROCEDE

Y-a-t-il eu ces 2 dernières années d'autres changements significatifs de procédé ? Si oui les décrire:

#### 1.4 HISTORIQUE DU PRODUIT:

Nombre de lots produits jusqu'à présent : \_\_\_\_\_

Nombre moyen de lots produits par an : \_\_\_\_\_

Nombre moyen de campagnes par an : \_\_\_\_\_

Longueur moyenne d'une campagne : \_\_\_\_\_

## 2. EVALUATION DE LA VARIABILITÉ DU PROCÉDÉ

### 2.1 DEVIATIONS DE PROCÉDÉ



A	B	C	D	E	F	G	H
Année de production	Nombre de lots produits	Nombre d'OOS	Nombre de lots refusés	Nombre de déviations <sup>(1)</sup>	Combinaison entre C&D&E dus à un manque de robustesse du procédé	Robustesse du procédé <sup>(2)</sup>	Nombre de lots retraités
<i>En cours</i>							
<i>n-1</i>							
<i>n-2</i>							

<sup>(1)</sup> sans les déviations liées à un OOS

<sup>(2)</sup> = 100 %-E/B

Commentaires (*origine des OOS, déviations récurrentes, CAPA mises en place pour réduire ces récurrences ...*)

## 2.2 CAPAS OUVERTES

Y a-t-il actuellement des CAPAs ouvertes sur ce procédé qui visent à en réduire la variabilité?  
Si oui, quels sont leur origine et leur statut?

## 3. CONCLUSION

Selon la GP-0008 et sur base de la connaissance actuelle du procédé et de sa variabilité telle que présentée dans ce document, la substance active est classifiée en :

Niveau 1

Evaluation statistique faite sur les résultats analytiques uniquement

Niveau 2

Evaluation statistique des paramètres de procédé faite par le responsable de production.  
Evaluation statistique des résultats analytiques faite par le responsable du laboratoire de contrôle qualité. Il n'y aura pas de rapport CPV..

Niveau3:

Evaluation statistique des paramètres de procédé faite par le responsable de production.  
Evaluation statistique des résultats analytiques faite par le responsable du laboratoire de contrôle qualité. Les résultats de ces analyses seront discutés en équipe projet et enregistrés dans un rapport CPV.

Equipe projet :

Fréquence du rapport CPV :

Commentaires et/ou justifications additionnels

## 4. REQUIS CLIENT

Liste des requis spécifiques du client :

Classification finale tenant compte des requis client:

Niveau 1

Niveau 2

Niveau 3

## Annexe II : Tableau d'évaluation des paramètres procédés à intégrer au système CPV

### TABLEAU D'EVALUATION DES PARAMETRES PROCEDES

<b>Produit</b>		<b>Code article</b>		<b>API?</b>	
----------------	--	---------------------	--	-------------	--

<b>Paramètres de la méthode</b> ▼	<b>NOR</b> ▼	<b>Critique?</b> ▼	<b>Type de contrôle</b> ▼	<b>Sujet de déviation</b> ▼	<b>Décision (si évalué, règles à appliquer)</b> ▼	<b>cpk à calculer?</b> ▼	<b>Justification</b> ▼

<u>Commentaires/justifications additionnels</u>

	Nom Prénom	Fonction	Date	Signature
Rédacteur (CQ)				
Vérificateur (Coordinateur CPV) (développement du procédé)				
Approbateur (AQ)				

### Annexe III : Tableau d'évaluation des résultats analytiques à intégrer au système CPV

#### TABLEAU D'EVALUATION DES RESULTATS ANALYTIQUES

<b>Produit</b>		<b>Code article</b>		<b>API?</b>	
----------------	--	---------------------	--	-------------	--

Analyse	▼	Limite	▼	Résultat numérique	▼	OOS déjà rencontr	▼	Valeur typique	▼	Décision (si évalué, règles à suivre)	▼	Cpk à calculer?	▼	Justification	▼

Règles de mise en forme conditionnelle à appliquer

Commentaires/justifications additionnels

	Nom Prénom	Fonction	Date	Signature
Rédacteur (CQ)				
Vérificateur (Coordinateur CPV) (développement du procédé)				
Approbateur (AQ)				

## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, et de mes condisciples, je promets et je jure*

*D'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie aux lois de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*De ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*De ne jamais dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurai eu connaissance dans l'exercice de ma profession.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de rester digne de leur enseignement*

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

*Que je sois méprisée de mes confrères si j'y manquais à mes engagements.*

**Résumé :**

L'industrie chimique pharmaceutique fait partie de la chaîne du médicament au même titre que l'industrie pharmaceutique. Celle-ci se doit de répondre aux exigences réglementaires qui incombent à ces activités. Parmi ces exigences, la maîtrise des procédés de fabrication doit être déployée sur les usines fabricantes de substances actives pharmaceutiques.

Après une brève introduction sur l'industrie chimique pharmaceutique, la validation des procédés et les systèmes du management de la qualité permettant le suivi des procédés de fabrication, un état des lieux de la réglementation sur la vérification continue des procédés sera présenté. L'objet de cette thèse est l'implémentation d'un système de vérification continue des procédés au sein d'un site chimique pharmaceutique.

Ce système se veut être cohérent avec le type d'activités présentes sur le site industriel. Une période d'un an après l'implémentation de ce système nous permettra également d'identifier les écarts de ce système mais également les améliorations possibles de ce système.

**Mots clés :**

- Vérification continue des procédés
- ICH Q7a
- Industrie chimique
- ICH Q10
- Chimie
- Qualité
- Validation des procédés
- Revue Qualité Produit