



HAL
open science

Industrialisation d'un procédé de remplissage aseptique appliqué à un médicament intramusculaire huileux

Florian Wiel

► **To cite this version:**

Florian Wiel. Industrialisation d'un procédé de remplissage aseptique appliqué à un médicament intramusculaire huileux. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04299410

HAL Id: dumas-04299410

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04299410v1>

Submitted on 22 Nov 2023

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2022 / 2023

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 09 mai 2023

par

WIEL Florian

Né(e) le 24 août 1995 à Saint-Jean de Braye (45)

***Industrialisation d'un procédé de
remplissage aseptique appliqué à un
médicament intramusculaire huileux***

Président du jury : **Philippe VERITE**, responsable de la filière
industrie de la faculté de pharmacie de Rouen

Directeur de thèse : **Ludovic PROST**, docteur en pharmacie

Membre du jury : **Mohamed SKIBA**, maître de conférences en
pharmacie galénique

Remerciements

Merci à ma Femme d'être présente à mes côtés depuis 10 ans et d'avoir soutenu tous mes choix. Si je brille, c'est parce que je reflète ta lumière.

Merci à mes parents pour l'éducation parfaite qu'ils m'ont donnée, pour les modèles qu'ils ont toujours été.

Merci à Ludovic Prost, docteur en pharmacie et streamer émérite, de m'avoir apporté son expertise dans la rédaction et la supervision de cette thèse, à défaut de m'avoir fait progresser au basket.

Merci à Guillaume Herrier et Antoine Masson, qui m'ont prouvé que l'ambiance au travail était tout aussi importante que le travail en lui-même. Leurs conseils précieux ont guidé ma jeune carrière.

Merci à Meriem, Céline, Gwenaël, Nicolas, Lise, Etienne, Ali, Justine, Nicolas, Junior et Anne Sophie d'avoir supporté mes blagues et d'avoir ri à quelques-unes d'entre elles.

Merci à Samy, Baptiste et Godefroy de m'avoir accompagné durant mes études.

Merci à Audrey Jaksch, Marie-Laure Leichtnam et Philippe Rampignon pour l'expérience dont ils m'ont fait bénéficier et la confiance qu'ils m'ont accordée.

Merci à Amélie Berhault et Mathieu Daussy qui m'ont offert l'opportunité qui a motivé la rédaction de cette thèse.

Merci à l'équipe de QP Pharma : Doludijon, le Doc et le Grand Strat, pour leurs émissions de qualité tous les mardis à 20h sur www.twitch.tv/qppharma, qui sont à la fois un espace de discussion pour professionnels et une source d'apprentissage pour les étudiants. Connaissez-vous twitch prime ?

Merci à toutes les personnes précédemment citées de m'avoir rappelé à de nombreuses reprises, avec plus ou moins de tact, que je ne serai pleinement pharmacien qu'une fois la thèse validée.

Merci enfin à tous ceux qui, à l'avenir, m'appelleront Docteur Wiel.

MISE EN GARDE

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants-chercheurs de l'UFR de
Médecine et de pharmacie de Rouen

I/ MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME** : Cardiologie
Mme Gisèle **APTER** : Pédiopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR** : Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE** : Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER** : Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI** : Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU** : Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU** : Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel **BESNIER** : Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier **BOYER** : Immunologie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** : Chirurgie Digestive
Mme Sophie **CANDON** : Immunologie
Mr François **CARON** : Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** : Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian **CLATOT** : Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse **COEFFIER** : Nutrition
Mr Vincent **COMPERE** : Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU** : Urologie
Mr Antoine **CUVELIER** : Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER** : Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI** : Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE** : Nutrition
Mr Stéphane **DERREY** : Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE** : Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET** : Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET** : Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY** : Radiothérapie
Mr Franck **DUJARDIN** : Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** : Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND** : Cardiologie
Mme Hélène **ELTCHANINOFF** : Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE** : Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François **GEHANNO** : Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN** : Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN** : Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL** : Physiologie
Mr Dominique **GUERROT** : Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY** : Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN** : Psychiatrie Adultes
Mr Florian **GUISIER** : Pneumologie
Mr Claude **HOUDAYER** : Génétique
Mr Fabrice **JARDIN** : Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY** : Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY** : Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra **LAMIA** : Pneumologie
Mr Vincent **LAUDENBACH** : Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE** : Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE** : Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI** : Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE** : Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** : Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER** : Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE** : Neurologie
Mr Christophe **MARGUET** : Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE** : Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE** : Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane **MARRET** : Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE** : Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL** : Hépatogastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** : Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINÉ** : Ophtalmologie
Mr Gaël **NICOLAS** : Génétique

Mr Christian **PFISTER** : Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER** : Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER** : Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST** : Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** : Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD** : Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES** : Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** : Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN** : Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN** : Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE** : Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline **SAVOYE-COLLET** : Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER** : Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ** : Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE** : Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION** : Réanimation médicale
Mr Luc **THIBERVILLE** : Pneumologie
Mr Sébastien **THUREAU** : Radiothérapie
M. Gilles **TOURNEL** : Médecine Légale
Mr Olivier **TROST** : Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH** : Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER** : Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA** : Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN** : Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK** : Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ** : Rhumatologie
Mr David **WALLON** : Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER** : Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH** : Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT** : Virologie
Mr Kévin **ALEXANDRE** : Maladies Infectieuses et Tropicales

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** : Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** : Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET** : Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** : Pédiatrie
Mr Damien **COSTA** : Parasitologie
Mr Pierre **DECAZES** : Médecine Nucléaire
Mr Maxime **FONTANILLES** : Oncologie Médicale
M. Vianney **GILARD** : Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT** : Immunologie
Mr Joël **LADNER** : Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOCHE** : Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET** : Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR** : Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien **MIRANDA** : Médecine Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** : Virologie
Mme Muriel **QUILLARD** : Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** : Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** : Génétique
M. Abdellah **TEBANI** : Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** : Anatomie
Mr Julien **WILS** : Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie **MARIE** : Communication
Mr Thierry **WABLE** : Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** : Anglais
Mme Cécile **POTTIER-LE GUELLEC** : Anglais

II/ PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH) : Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON** : Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) : Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS** : Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI** : Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR** : Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) : Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) : Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL** : Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) : Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) : Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** : Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE** : Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta **AL ZALLOUHA** : Toxicologie
Mme Cécile **BARBOT** : Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE** : Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS** : Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** : Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)** (MCU-PH) : Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON** : Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** : Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE** : Biochimie
Mme Sandrine **DAHOT** (MCU-PH) : Bactériologie
Mme Isabelle **DUBUC** : Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) : Parasitologie
Mme Nejla **EL GHARBI-HAMZA** : Chimie analytique
Mr Chervin **HASSEL** : Virologie
Mme Maryline **LECOINTRE** : Physiologie

Mme Hong **LU** : Biologie

Mme Marine **MALLETER** : Biologie Cellulaire

M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH) : Immunologie

M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ** : Parasitologie

Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT** : Chimie analytique

Mr Mohamed **SKIBA** : Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA** : Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline **BERTOUX** : Pharmacie officinale

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** : Pharmacie officinale

M. Damien **SALAUZE** : Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre **BOHN** : Radiopharmacie

M. Mikaël **DAOUPHARS** : Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** : Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT** : Pharmacie

M. Paul **BILLOIR** : Hématologie

Mme Marine **CAVELIER** : Pharmacologie

M. Thomas **DUFLOT** : Pharmacologie

M. Guillaume **FEUGRAY** : Biochimie Générale

M. Henri **GONDÉ** : Pharmacie

M. Romain **LEGUILLON** : Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hilam **BENJELLOUN** : Mycologie

M. Valentin **PLATEL** : Pharmacologie

M. Nicolas **VAUTRIN** : Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT

M. Abdelmounaim **MOUHAJIR** : Informatique Bio-informatique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** : Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** : Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** : Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON** : Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** : Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS** : Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** : Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** : Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC** : Parasitologie

Mme Christelle **MONTEIL** : Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** : Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA** : Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** : Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS** : Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** : Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) : Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** : Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** : Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** : Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** : Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** : Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** : Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** : Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** : Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** : Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** : Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** : Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** : Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** : Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** : Biochimie et biologie moléculaire

Mr Jonathan **BRETON** : Nutrition

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** : Biochimie et biologie moléculaire

Mme Carine **CLEREN** : Neurosciences

M. Sylvain **FRAINEAU** : Physiologie

Mme Pascaline **GAILDRAT** : Génétique moléculaire humaine

Mme Rachel **LETELLIER** : Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** : Physiologie

Mr Frédéric **PASQUET** : Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO** : Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** : Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** : Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** : Biochimie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

Table des matières

1.	Introduction	19
2.	Rappel réglementaire	22
2.1.	Réglementation des médicaments	22
2.2.	Réglementation des produits injectables	23
2.3.	Historique des produits injectables huileux	25
3.	Matériel et Méthodes	27
3.1.	Zones à atmosphère contrôlée	27
3.2.	Procédé de fabrication	28
3.2.1.	Formulation	29
3.2.2.	Filtration	31
3.2.3.	Remplissage et bouchage	34
3.2.4.	Sertissage	36
3.2.5.	Mirage	40
3.2.6.	Conditionnement	42
3.2.7.	Contrôle qualité	43
3.3.	Matériel utilisé	44
3.3.1.	Articles de conditionnement primaire	44
3.3.2.	Cuve	45
3.3.3.	Kit de répartition	47
3.4.	Qualification	50
3.4.1.	Définitions	50
3.4.2.	Remplissage et bouchage	52
3.4.3.	Sertissage	53
3.5.	Validation	54
3.5.1.	Principes de validation	54
3.5.2.	Analyse de risque	55

3.5.3.	Filtration	56
3.5.4.	Formulation, remplissage et sertissage.	62
3.5.5.	Nettoyage	64
3.5.6.	Contrôle d'intégrité	67
4.	Résultats	73
4.1.	Lots de développement	73
4.1.1.	Evaluer les paramètres de formulation	73
4.1.2.	Tester la filtrabilité du vrac	76
4.1.3.	Evaluer la nettoyabilité	77
4.2.	Lot Technique	78
4.2.1.	Formulation	78
4.2.2.	Remplissage	81
4.2.3.	Sertissage	83
4.2.4.	Mirage	84
4.2.5.	Contrôle qualité	85
4.2.6.	Décision de libération des lots	86
4.3.	Lot Clinique	86
4.3.1.	Formulation	87
4.3.2.	Remplissage	89
4.3.3.	Sertissage	91
4.3.4.	Mirage	91
4.3.5.	Contrôle qualité	93
4.3.6.	Décision de libération des lots	95
5.	Discussion	96
6.	Conclusion	97

Table des Tableaux

Tableau 1: Critères de classification des ZAC	27
Tableau 2: Classification des activités en fonction de l'environnement	28
Tableau 3: Composition du produit	29
Tableau 4: Niveaux de Qualité Acceptables selon l'USP <1790>	41
Tableau 5: Critères d'acceptabilité de l'étude de capabilité	52
Tableau 6: Matrice de cotation de l'AMDEC	56
Tableau 7: Résultats du test de viabilité bactérienne	57
Tableau 8: Extractibles mesurés pour PMA	62
Tableau 9: Résultats des essais de formulation	75
Tableau 10: Test de filtrabilité du vrac	76
Tableau 11: Résultats du nettoyage de la cuve	78
Tableau 12: Paramètres théoriques de formulation des lots techniques	79
Tableau 13: Paramètres réels de formulation des lots techniques	79
Tableau 14: Résultats analytiques de dosage pendant la formulation des lots techniques	80
Tableau 15: Paramètres réels de formulation pour le lot PMA03	87
Tableau 16: Résultats analytiques après formulation du lot PMA03	88
Tableau 17: Plan d'échantillonnage de PMA03	93
Tableau 18: Résultats analytiques du lot clinique	94

Table des figures

Figure 1: Cycle de vie du médicament	19
Figure 2: Procédé de fabrication	29
Figure 3: Synthèse du ButylHydroxy Toluène	30
Figure 4: Synthèse du procédé de formulation	31
Figure 5: Schéma de filtration.....	34
Figure 6: Schéma de remplissage	36
Figure 7: Capsule de sertissage	37
Figure 8: Capsule avec flip off	37
Figure 9: Schéma de sertissage par triples rouleaux tournants	38
Figure 10: Schéma de sertissage par sabre fixe	38
Figure 11: Schéma de sertissage par plaque rotative	39
Figure 12: Schéma du kit de répartition	47
Figure 13: Vanne 3 voies	47
Figure 14: Cuve tampon	48
Figure 15: Nourrice	49
Figure 16: Pompe.....	49
Figure 17: Aiguille.....	50
Figure 18: Schéma du test de challenge bactérien	58
Figure 19: Schématisation des extractibles et relargables	60
Figure 20: Vacuum decay.....	67
Figure 21 : Fourreaux du testeur d'étanchéité.....	68
Figure 22 : Fuite dans le raccord Stäubli®.....	69
Figure 23 : Procédé de formulation du lot de développement:	74
Figure 24: Vortex créé par une agitation à 100 tours/min	75
Figure 25: Débit de filtration (L/min) en fonction de la pression appliquée (bar) .	77
Figure 26: Graphique de capacité de remplissage du lot PMA01.....	82
Figure 27: Graphique de capacité de remplissage du lot PMA02.....	83
Figure 28: Diagramme d'Ishikawa.....	84
Figure 29: Résultats de capacité de remplissage pour PMA03	90
Figure 30: Résultat du test de volumes extractibles	91
Figure 31: Schéma du processus d'inspection visuelle selon l'USP <1790>	92

Glossaire

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité. Méthode d'analyse de risque.

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication. Traduction française des Good Manufacturing Practices (GMP) éditées par l'European Medicines Agency (EMA) regroupant les requis réglementaires concernant la production de médicaments en Europe.

CFR : Code of Federal Regulation. Texte réglementaire américain édité par la Food and Drug Administration (FDA). La section 21 du CFR, intitulé « Food and Drug », englobe la production des médicaments. Equivalent des GMP pour les Etats-Unis.

CCS : Contamination Control Strategy. Document requis par l'annexe 1 des GMP dans lequel doivent être décrites toutes les mesures prises par une entreprise de production pharmaceutique pour maîtriser le risque de contamination de ses produits.

CCU : Cahier des Charges Utilisateur

COT : Carbone Organique Total

CQA : Critical Quality Attribute

DPTE : Double Porte pour Transfert Etanche. Dispositif permet de passer de manière aseptique une cloison entre une classe D et une classe B.

EMA : European Medicines Agency. Organisme européen dont le rôle est de protéger et promouvoir la santé humaine et animale en Europe.

EP : European Pharmacopeia

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

EPU : Eau Purifiée

Eudralex : Ouvrage regroupant l'ensemble de la législation européenne concernant les médicaments. Les GMP sont présentes dans le volume 4.

FDA : Food and Drug Administration. Entité américaine en charge de la réglementation de production des médicaments concernant les Etats-Unis.

Formulation : Fabrication du vrac du médicament

GMP : Good Manufacturing Practices. Texte réglementaire européen édité par l'EMA décrivant l'ensemble des requis et contraintes à respecter pour la production de médicaments en Europe.

JP : Japan Pharmacopeia

MALL : Maximum Allowable Leakage Limit. Fuite maximale acceptable.

NEP : Nettoyage En Place. Cycle de nettoyage automatisé appliqué à un équipement de production.

NQA : Niveau de Qualité Acceptable

Opérateur : Désigne de manière non spécifique toute personne intervenant dans des opérations de production.

PCP : Paramètres Critiques du Procédé

PDE : Permitted Daily Exposure. Quantité de produit en dessous de laquelle une exposition journalière ne produit aucun effet toxicologique.

PMA : Acronyme servant à désigner de manière confidentielle le produit faisant l'objet de cette thèse.

PMD act: Pharmaceuticals and Medical Devices act. Texte réglementaire japonais décrivant l'ensemble des requis et contraintes à respecter pour la production de médicaments au Japon. Equivalent des GMP.

PoD : Probability of Detection. Probabilité de voir au mirage un défaut lorsqu'il est présent. Une PoD de 70% pour un défaut donné signifie que 7 flacons sur 10 présentant le dit défaut seront vus.

Poka Yoke : Terme japonais ici de la méthode du Lean Manufacturing signifiant « anti-erreur »

PSF : Produit Semi-Fini. Correspond à un flacon rempli non conditionné.

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

QS : Quantité Suffisante

RSD : Relative Standard Deviation, Ecart-type relatif (en %)

RTS : Ready To Sterilize

RTU : Ready To Use

QA : Quality Attributes / Attributs Qualités

SEP : Stérilisation En Place. Cycle de stérilisation automatisé appliqué à un équipement de production

TAS : Test d'Acceptation sur Site

TAU : Test d'Acceptation en Usine

USP : United States Pharmacopeia

Vrac : Quantité de médicament fabriquée lors de la formulation, qui sera mis en flacon lors du remplissage

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée. Environnement répondant à des critères de contaminations particulaire et bactériologique

1. Introduction

Avant d'être mis sur le marché, c'est-à-dire accessible pour le patient, un médicament doit passer un certain nombre de jalons constituant le cycle de vie du médicament. Il se compose habituellement de la manière suivante :

- ⇒ **Recherche et développement** : Comparaison sur des modèles de laboratoire d'un grand nombre de principe actifs afin de déterminer celui ou ceux qui permettent d'atteindre l'effet escompté
- ⇒ **Etudes précliniques** : Tests de la molécule, généralement sur animal, afin d'évaluer son efficacité et son niveau de toxicité.
- ⇒ **Etudes cliniques** : Tests de la molécule sur des patients volontaires, divisés en 4 étapes afin de démontrer la balance bénéfique/risque en mettant face à face l'efficacité et les effets secondaires de la molécule
- ⇒ **Autorisation de mise sur le marché** : Décerné à la molécule à échelle nationale ou internationale sur base des résultats de l'étude clinique, permettant au médicament d'être utilisé par les patients affectés par des indications précises
- ⇒ **Pharmacovigilance** : Surveillance de potentiels effets indésirables découverts suite à l'utilisation à grande échelle du médicament



Figure 1: Cycle de vie du médicament

En plus de devoir démontrer l'efficacité et l'innocuité relative de son médicament, un laboratoire pharmaceutique industriel doit démontrer sa capacité de produire en grande quantité dans des conditions garantissant que chaque unité correspond au même standard de qualité.

La production industrielle des médicaments est un maillon essentiel de la chaîne permettant aux patients d'avoir accès aux traitements dont ils ont besoin. Cette fabrication à grande échelle est ce qui permet d'approvisionner

les grossistes répartiteurs, qui vont ensuite approvisionner les officines et les hôpitaux en fonction de leurs besoins.

Les médicaments n'étant pas un produit de consommation banal, leur production est encadrée de manière stricte par des textes réglementaires internationaux, dont les principaux sont les Pharmacopées Européennes, Américaines et Japonaises.

Ces réglementations détaillent, à chaque étape, les contraintes à respecter afin de garantir la qualité du médicament final et la sécurité du patient qui s'en sert.

La production des différentes formes galéniques est soumise à des règles particulières. La forme injectable, de par sa nécessité d'être stérile, est celle pour laquelle la réglementation est la plus stricte, avec des textes dédiés et des contraintes spécifiques.

De la même manière que la démonstration de la balance bénéfique/risque du médicament se fait selon une marche à suivre précise, la preuve de la maîtrise du procédé de fabrication est un requis indispensable pour tout médicament.

Cette maîtrise sera attestée pour une taille de lot spécifique, c'est-à-dire une quantité de produit fini définie. Pour cela, plusieurs lots, seront nécessaires, chacun avec une finalité différente.

Cette thèse va détailler le processus d'industrialisation d'un médicament injectable huileux en expliquant quelles sont les étapes indispensables, appuyées par des justifications réglementaires, en prenant l'exemple d'un produit de sa mise en œuvre pour essais cliniques jusqu'à sa mise sur le marché.

Pour cela, la première partie sera composée d'un rappel historique et bibliographique de la production des médicaments dans l'histoire.

La deuxième partie listera le matériel et les méthodes nécessaires à l'industrialisation du produit dont cette thèse fait l'objet.

Enfin, la troisième partie exposera des résultats basés sur un cas concret au sein d'une industrie de production pharmaceutique.

Pour des raisons de confidentialité, toutes les informations spécifiques au produit dans cette thèse ont été modifiées de manière à rester réalistes sans révéler d'informations potentiellement concurrentielles. Le produit en question sera par la suite désigné sous l'acronyme PMA.

2. Rappel réglementaire

2.1. Réglementation des médicaments

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

Cette définition se veut le plus large possible, en considérant que toute substance « présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives » est un médicament, même celles pour lesquelles aucun effet n'a été scientifiquement démontré.

La production de tous les produits répondant à cette définition doit se faire en respectant les réglementations nationales et internationales du pays dans lequel le médicament sera utilisé. Un médicament produit en France pour être utilisé aux Etats-Unis devra par exemple être produit conformément au chapitre 21 du Code of Federal Regulation (21 CFR).

Les principaux textes réglementaires à l'échelle internationale sont les suivants :

- ⇒ **Europe** : BPF/GMP, consultables dans le volume 4 de l'Eudralex.
- ⇒ **Etats-Unis** : 21 CFR
- ⇒ **Japon** : PMD Act

Pour des raisons de clarté, le principal texte évoqué dans cette thèse sera les GMP. En revanche, les autres réglementations seront mentionnées dans des cas spécifiques où elles apportent des contraintes qui ne sont pas retrouvées dans les GMP.

En plus de ces textes concernant la production des médicaments, différentes pharmacopées décrivent les critères qualités requis pour chaque médicament ou matière première, ainsi que les différentes méthodes pour

contrôler ces derniers. A nouveau, ce sont des textes nationaux ou internationaux.

Les médicaments vétérinaires possèdent leur propre réglementation, supervisée en France par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Cette réglementation tend de plus en plus à rejoindre les requis appliqués aux médicaments humains.

Chaque forme galénique possède des contraintes spécifiques. C'est particulièrement vrai pour les médicaments stériles, avec une annexe entière des GMP (Annexe 1) dédiée à leur fabrication.

2.2. Réglementation des produits injectables

Les produits injectables sont utilisés en raison de leurs nombreux avantages : rapidité d'action, évitement des barrières métaboliques, utilisation locale ou systémique... En revanche, ils présentent également des contraintes majeures, notamment le fait de devoir, pour des raisons de sécurité d'emploi, être absolument stériles. Cela implique de nombreuses particularités dans leur procédé de fabrication,

Pour cette raison, les GMP ont une annexe spécifique, tournée uniquement vers la production de médicaments stériles, couvrant l'intégralité des éléments intervenant dans la production d'un médicament stérile (équipement, utilités, système qualité, personnel, technologies de production, monitoring environnemental et contrôle qualité).

Cette annexe a été récemment mise à jour (publiée le 25 août 2022). Elle devra être appliquée par l'ensemble des producteurs de médicaments stériles à compte du 25 août 2022, à l'exception du §8.123 qui sera applicable à partir du 25 août 2024.

Ce point concerne le chargement et la stérilisation des lyophilisateurs. Il mentionne que les zones de chargement/déchargement des lyophilisateurs doivent être conçues de manière à limiter au maximum l'intervention des opérateurs.

Il précise également que, dans le cas de lyophilisateurs chargés manuellement, ces derniers doivent être stérilisés avant chaque charge

(Eudralex volume 4, Annexe 1, §8.123). Ce changement est majeur. Jusqu'alors, une pratique courante était d'avoir recours à une stérilisation périodique, par exemple de manière mensuelle ou plus entre deux campagnes de production.

Un cycle de stérilisation, également appelé Stérilisation En Place (SEP) est toujours précédé d'un cycle de Nettoyage En Place (NEP). L'association des deux dure plusieurs heures. Devoir faire un cycle NEP/SEP entre chaque charge représente donc une perte importante de temps efficace pour le lyophilisateur, et invite donc les industriels à investir pour passer à un mode de chargement automatique, sans quoi une grosse perte de productivité de l'équipement est à prévoir.

Un autre changement majeur introduit par cette mise à jour de l'annexe 1 est la Contamination Control Strategy (Eudralex Volume 4, Annexe 1, §2.3). Ce document, qui n'était auparavant pas mentionné, doit décrire de manière exhaustive l'ensemble des outils et méthodes mis en place pour maîtriser la qualité et la sécurité d'emploi du produit fini.

Il concerne donc :

- ⇒ La conception des installations et des équipements
- ⇒ Les procédures à appliquer
- ⇒ Les techniques de production utilisées
- ⇒ L'organisation et la formation du personnel

De plus, ce document doit être régulièrement revu et mis à jour. Il sera demandé lors des audits clients et inspections réglementaires. Sa rédaction représente un travail considérable et primordial afin de défendre auprès des autorités la maîtrise des procédés de fabrication pour une industrie pharmaceutique.

Ces deux exemples, qui ne sont qu'une fraction de l'évolution de la législation, ont pour objectif de montrer que la mise à jour de l'Annexe 1 des GMP représente une révolution dans le milieu de la fabrication de médicaments stériles.

Au fur et à mesure des années, les contraintes et les précautions sont de plus en plus nombreuses et précises, afin de garantir au patient une sécurité d'emploi optimale.

2.3. Historique des produits injectables huileux

Les produits injectables huileux sont utilisés lorsque le principe actif voulu n'est pas soluble dans l'eau. Ils peuvent se présenter sous la forme d'émulsions ou de solutions lipidiques totales. En revanche, si la composition du produit est majoritairement composée d'huile, une injection intraveineuse sera inenvisageable.

Sous forme d'émulsion en revanche, c'est une voie d'administration possible. Il faut pour cela que ce soit une émulsion dite « Huile dans eau », ce qui signifie que le principe actif sera solubilisé dans des gouttelettes d'huile elles même dispersées dans une solution aqueuse à l'aide d'un agent émulsifiant. Si la phase huileuse est majoritaire, lors de l'injection dans le sang, une embolie lipidique sera provoquée, ce qui serait potentiellement létal pour le patient.

La première suspension huileuse recensée date de 1961, composée de triglycérides de soja à des fins de nutrition parentérale (David F. Driscoll, 2016), qui est aujourd'hui l'une des indications principales pour les traitements injectables lipidiques.

Le produit PMA utilise une autre voie d'administration moins contraignante : la voie intramusculaire. Elle présente l'avantage d'être compatible avec des solutions totalement huileuses. La rapidité d'action est moindre que pour la voie intraveineuse, mais la durée d'action est plus importante.

Toutes les molécules ont une limite de solubilisation dans l'eau ou dans l'huile. Comme décrit précédemment, dans le cas des émulsions intraveineuses, la portion d'huile doit être très largement minoritaire. Un produit qui a besoin d'une dose importante pour être actif nécessitera donc un grand volume d'injection s'il est présenté sous forme d'émulsion, ce qui n'est pas compatible avec une voie intraveineuse.

Avec la voie intramusculaire, il est possible d'utiliser des solutions huileuses totales dans lesquelles le principe actif peut être concentré jusqu'à sa limite de solubilisation, puis injecté en volume plus faible.

Cette voie d'administration est donc particulièrement adaptée aux solutions huileuses, d'autant plus qu'une étude semble démontrer que ces dernières sont moins nocives pour le muscle que les solutions aqueuses (Ove Svendsen, 1983). Les résultats de cette étude doivent néanmoins être nuancés par le faible nombre de cobayes (4 lapins par produit testé).

3. Matériel et Méthodes

Après avoir introduit les particularités inhérentes à la forme galénique du médicament, cette partie décrira les équipements nécessaires à la production d'un médicament ainsi que les méthodes employées pour garantir sa qualité et sa sécurité d'emploi pour le patient.

3.1. Zones à atmosphère contrôlée

Dans l'industrie pharmaceutique, et particulièrement pour la production de médicaments stériles, l'environnement de production occupe une place très importante. Pour cette raison, 4 classes ont été définies, basées sur des critères de propreté particulaire et microbiologique (Callewaert R., 2015):

Tableau 1: Critères de classification des ZAC

Type de contaminant	Test	Limite par classe			
		A	B	C	D
Concentrations particulaires au repos	Particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$ par m^3	3 520	3 520	352 000	3 520 000
	Particules $\geq 5 \mu\text{m}$) par m^3	20	0	2 000	2 000
Concentrations particulaires en activité	Particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$ par m^3	3 520	352 000	3 520 000	Non défini
	Particules $\geq 5 \mu\text{m}$) par m^3	29	2 900	29000	Non défini
Contamination microbiologique en activité	Air : ufc/m	< 1	10	100	200
	Boîtes de Pétri D90mm : ufc/4heures	< 1	5	50	100
	Gélose de contact D55mm : ufc/plaque	< 1	5	25	50
	Empreintes de gant (5 doigts) : ufc/gant	< 1	5	Non défini	Non défini

Les GMP présentent, pour les opérations les plus courantes, quelle classe est adaptée (Eudralex Volume 4, Annexe 1, §8.10):

Tableau 2: Classification des activités en fonction de l'environnement

Grade A	<ul style="list-style-type: none"> - Equipement d'assemblage ou remplissage aseptique. - Connexions en conditions aseptiques (lorsque des surfaces en contact avec le produit stérilisé sont exposées) faites après le dernier filtre stérilisant. Ces connexions doivent être stérilisées en place lorsque c'est possible. - Formulation ou mélange aseptique. - Réapprovisionnement de vrac, contenants ou bouchons stériles. - Retrait et refroidissement de composants non protégés (sans conditionnement) depuis des outils de stérilisation. - Mise en place et convoyage de composants de conditionnement primaire stérile non enveloppés sur la ligne de remplissage stérile. - Remplissage stérile, scellage de contenant comme des ampoules, bouchage de flacons, transfert de flacons bouchés ou partiellement bouchés. - Chargement d'un lyophilisateur.
Grade B	<ul style="list-style-type: none"> - Environnement de support pour la classe A (lorsqu'il n'y a pas d'isolateur). - Mise en place et convoyage d'équipements, composants et objets auxiliaires pour introduction en classe A lorsqu'ils sont protégés de l'environnement avoisinant.
Grade C	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation des solutions à filtrer, comprenant les échantillons.
Grade D	<ul style="list-style-type: none"> - Nettoyage des équipements. - Manipulation de composants, équipements et accessoires après nettoyage. - Assemblage sous un flux d'air filtré de composants propres, équipements et accessoires avant stérilisation. - Assemblage de systèmes à usages uniques fermés et stérilisés utilisant des connexions stériles intrinsèques.

3.2. Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication global est décrit dans le schéma ci-dessous :

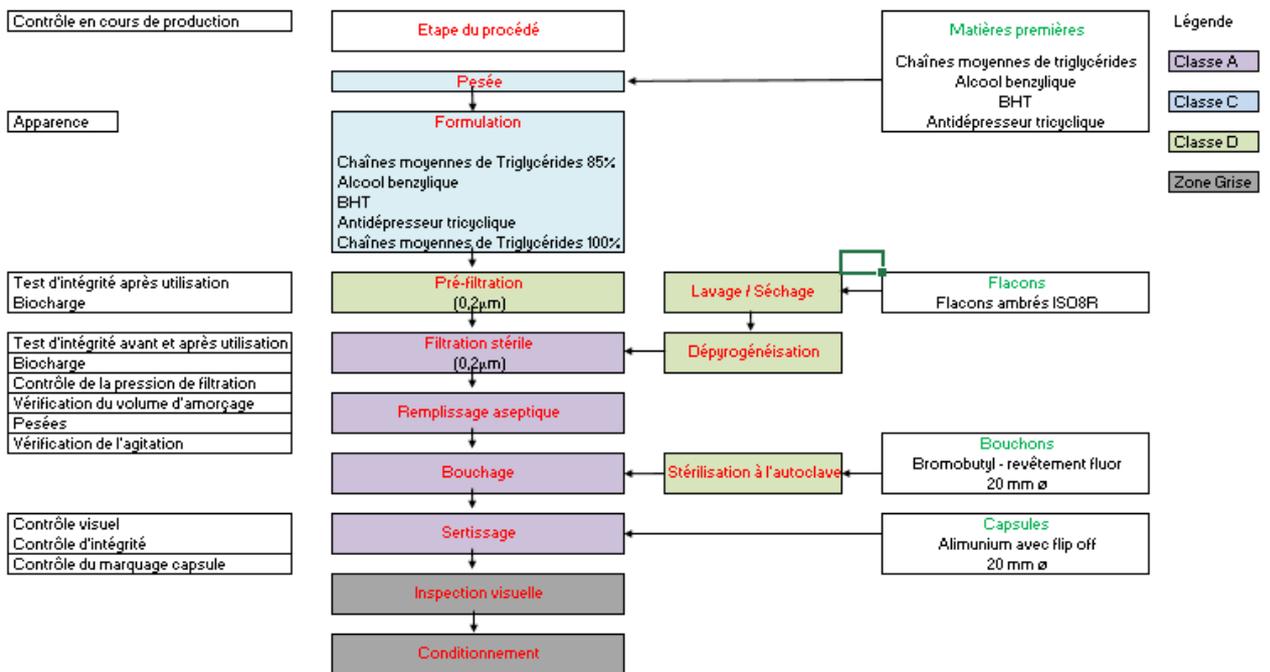


Figure 2: Procédé de fabrication

3.2.1. Formulation

La formulation correspond à l'étape de fabrication du vrac du médicament. Elle se fait de manière séquentielle par l'introduction successive de chaque composant.

Le produit PMA correspond à la composition suivante :

Tableau 3: Composition du produit

Composant	Rôle
Triglycérides	Véhicule
Antidépresseur tricyclique	Principe Actif
Alcool benzylique	Conservateur
ButylHydroxy Toluène (BHT)	Antioxydant

L'alcool benzylique est utilisé de longue date en tant que conservateur pour son effet antimicrobien. C'est un excipient essentiel pour une solution injectable, donc stérile, d'autant que sa lipophilie le rend parfaitement compatible avec la formulation voulue.

Le BHT est un antioxydant de synthèse utilisé très largement dans l'industrie agroalimentaire, cosmétique et pharmaceutique. Il est obtenu par une réaction d'alkylation entre le p-crésol et l'isobutylène schématisée dans la figure 3.

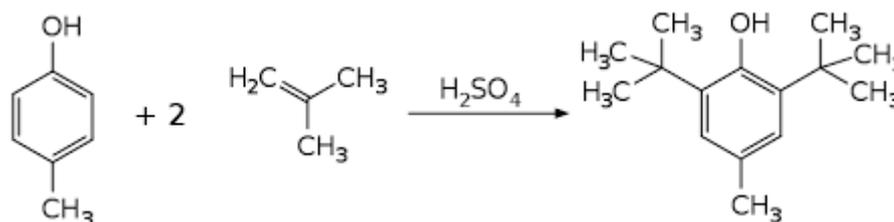


Figure 3: Synthèse du ButylHydroxy Toluène

Les composés huileux sont particulièrement sensibles à l'oxydation, ce qui justifie le choix d'incorporer un antioxydant dans la composition. Bien que son efficacité soit avérée, son mécanisme d'action est encore méconnu même si plusieurs pistes sont investiguées (Wageeh A.Yehye, Noorsaadah Abdul Rahman et al, 2015).

Avant d'être incorporées, les matières doivent être pesées en quantité suffisante. Comme précisé en introduction, dans l'industrie pharmaceutique, les médicaments sont produits par lots qui font systématiquement la même taille. Les quantités à peser seront donc les mêmes à chaque production.

Les pesées se font à l'aide d'un logiciel dans lequel sont paramétrées les quantités nécessaires. Celui-ci permet d'afficher la quantité à peser et d'imprimer un ticket, qui fera office de donnée brute et qui sera collé dans le dossier de lot.

L'impression du ticket est impossible tant que la valeur pesée n'est pas dans les limites de tolérance. Cette contrainte est une sécurité afin de s'assurer que la quantité pesée correspond à la concentration finale attendue pour le produit.

Après avoir rempli la cuve de formulation de triglycérides à hauteur de 80% du volume final, les matières premières sont introduites individuellement. Après chaque introduction, un temps d'agitation à une vitesse spécifique est respecté. Le temps et la vitesse sont fixés et déterminés à partir d'essais de formulation préalablement réalisés. Avant d'introduire le prochain composant, la

dissolution complète et l'homogénéité visuelle sont systématiquement vérifiées par l'opérateur.

Une fois toutes les matières introduites et dissoutes, les triglycérides sont introduits en quantité suffisante pour atteindre le volume souhaité, et un dernier temps d'agitation est appliqué pour obtenir une solution parfaitement homogène.

Le processus global de formulation est décrit dans la figure 4.

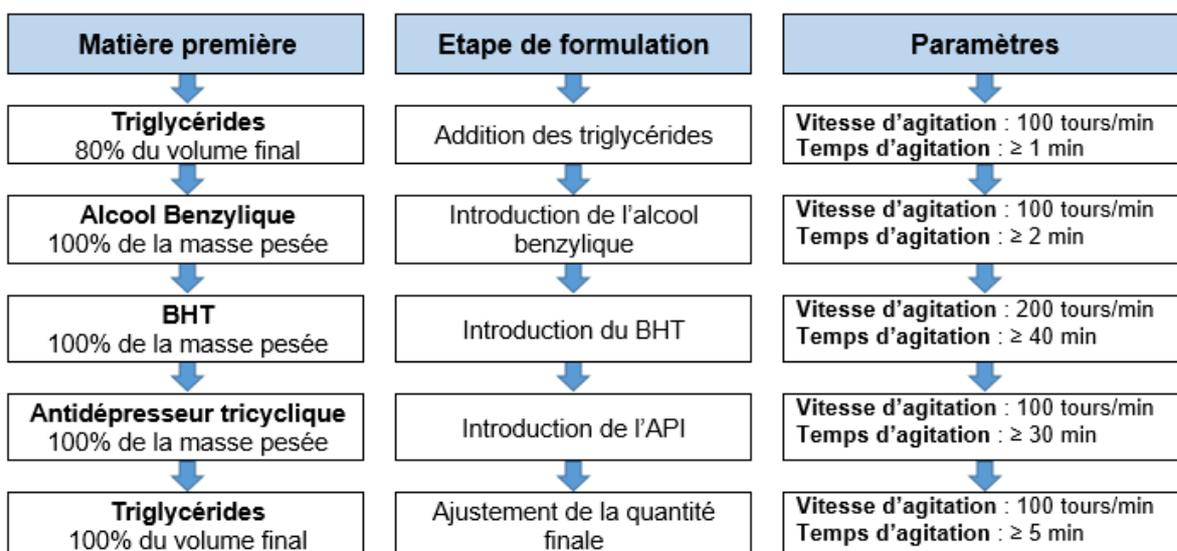


Figure 4: Synthèse du procédé de formulation

Dans ce produit, les matières ne risquent pas de se dégrader à cause des forces de cisaillement induites par l'agitation. Il n'y a donc pas de risque à agiter plus longtemps que nécessaire. En revanche, si une ou plusieurs matières y étaient soumises, il serait nécessaire de fixer un temps d'agitation maximal après lequel des données attesteraient que la matière ne s'est pas dégradée.

Une fois toutes ces étapes réalisées et documentées dans le dossier de lot, le vrac peut être filtré avant de passer à l'étape de remplissage aseptique.

3.2.2. Filtration

L'annexe 1 des GMP stipule que « Where possible, finished product should be terminally sterilised, using a validated and controlled sterilisation process, as this provides a greater assurance of sterility than a validated and

controlled sterile filtration process and/or aseptic processing. » (Eudralex Volume 4, Annexe 1, §8.34).

Cela signifie qu'il faut favoriser les méthodes qui permettent une stérilisation sur produit fini dans son emballage telles que la chaleur (sèche ou humide), l'irradiation ou l'oxyde d'éthylène. En revanche, ces méthodes sont extrêmement stressantes pour le produit, ce qui limite leur utilisation.

Lorsque les méthodes précédentes ne sont pas utilisables sans dégrader le produit, la filtration stérilisante est la méthode de référence (Eudralex Volume 4, Annexe 1, §8.79). Dans les faits, il s'agit de l'outil stérilisant le plus répandu dans l'industrie pharmaceutique stérile.

Les filtres sont dits stérilisants lorsque leur membrane est composée de pores de 0,22µm de diamètre. Ce diamètre est unanimement reconnu comme permettant de retenir la très grande majorité des germes.

Le type de membrane est un élément important à prendre en compte lors de la définition du filtre à utiliser. Il en existe une grande variété qui permet de s'adapter par exemple au caractère hydrophile ou hydrophobe du produit que l'on cherche à filtrer.

Certaines formulations en revanche ne sont pas filtrables. C'est le cas des suspensions, ou de certains médicaments qui colmatent les membranes et bloquent donc la filtration. Dans ces cas-là, des méthodes alternatives sont envisageables, par exemple stériliser de manière isolée le composé incompatible avec le procédé de filtration, filtrer le reste du vrac, puis finir la formulation dans des conditions stériles.

Le produit PMA est une solution huileuse, instable à des chaleurs élevées et sensibles à l'irradiation. La méthode de stérilisation par filtration 0.22µm a donc été choisie. La membrane utilisée est en nylon. Elle permet une filtration facile, à pression constante, et assure une bonne compatibilité chimique avec le produit.

Pour pouvoir être utilisée dans un processus pharmaceutique visant à mettre sur le marché des médicaments injectables, une membrane de filtration doit être validée selon plusieurs critères :

⇒ Rétention bactérienne

- ⇒ Viabilité bactérienne
- ⇒ Extractibles/Relargables
- ⇒ Compatibilité chimique
- ⇒ Test d'intégrité

Ces points sont développés au §3.4.1.

En termes de design de procédé de fabrication, les GMP stipulent que « Suitable bioburden reduction prefilters and/or sterilising grade filters may be used at multiple points during the manufacturing process to ensure a low and controlled bioburden of the liquid prior to the final sterilising filter. Due to the potential additional risks of a sterile filtration process, as compared with other sterilisation processes, an additional filtration through a sterile sterilising grade filter, as close to the point of fill as possible, should be considered as part of an overall CCS.» (Eudralex Volume 4, Annexe 1, §8.80).

Il est donc écrit qu'il est possible de filtrer le vrac à différents endroits du procédé de fabrication, avec un préfiltre en plus du filtre stérilisant ou plusieurs filtres stérilisants, et surtout qu'il est recommandé de placer son dernier filtre stérilisant au plus proche du point de remplissage, c'est-à-dire des aiguilles.

Dans le cadre du procédé de fabrication de PMA, deux filtres identiques sont mis en œuvre :

- ⇒ Le premier est situé au niveau du dispositif de passe cloison, appelé Double Porte pour Transfert Etanche (DPTE), permettant le passage de la classe D à la classe B.
- ⇒ Le second est situé sur la cuve tampon, juste avant les pompes et les aiguilles.

Le premier filtre permet de s'assurer que la charge bactérienne du vrac est nulle lorsqu'il pénètre dans la classe B. Ainsi, même si une fuite était présente avant le dernier filtre, la contamination de l'environnement est maîtrisée.

Le second correspond au filtre « au plus près du point de remplissage » comme décrit dans les GMP. Il s'agit du filtre qui est revendiqué comme stérilisant pour le produit.

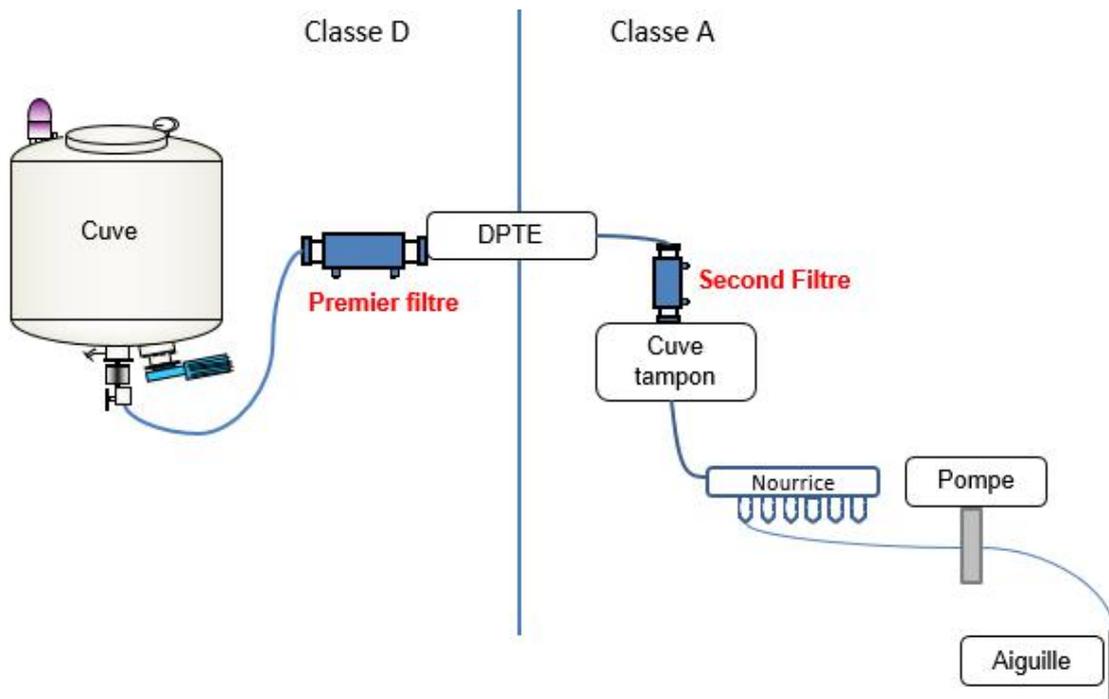


Figure 5: Schéma de filtration

3.2.3. Remplissage et bouchage

Le remplissage consiste à injecter dans des flacons dépyrogénéisés (voir §3.6.1) un volume de produit défini. Afin d'atteindre des cadences de productions industrielles (de 1000 à plusieurs dizaines de milliers de flacons/heure), cette opération est faite par une ligne de remplissage automatique.

Une ligne de remplissage automatique est conçue de manière à ce que les flacons puissent être chargés depuis la classe D par un opérateur, puis plus avoir d'interaction jusqu'à ce que le flacon sorte de la ligne, en classe A.

Pour cela, les flacons vont passer par plusieurs étapes :

- 1) Une laveuse : une fois chargé sur la ligne, le flacon va être lavé à l'eau purifiée (EPU) et à l'eau pour préparation injectable (EPI), puis séché à l'air comprimé filtré.
- 2) Un tunnel de dépyrogénéisation : tunnel chauffant permettant de rendre les flacons stériles et apyrogènes
- 3) Une table d'accumulation : Table tournante sur laquelle les flacons en sortie de tunnel vont être stockés en attente de remplissage

- 4) Un système de convoyage : Tapis automatiques permettant d'acheminer les flacons jusque sous les aiguilles de remplissage

Un logiciel permet de piloter l'équipement, en créant une recette dans laquelle seront paramétrés la vitesse de convoyage, le volume de remplissage, les hauteurs d'aiguille, les capacités maximales et minimales de la cuve tampon etc...

Le produit quant à lui peut être acheminé de la cuve jusqu'au produit par différents procédés : poussé par pression d'azote, gravité, pompe péristaltique, pompe à piston...

La cuve tampon permet d'assurer une régulation plus fine du volume rempli, en changeant de mode de déplacement. Un remplissage par pression d'azote ou gravité couplé à une ouverture/fermeture de vanne cadencée est moins précis qu'un remplissage par pompe péristaltique ou piston, mais les pompes ne fournissent pas une force d'attraction suffisante pour faire passer le produit à travers le filtre. La pression et la gravité vont donc être utilisées pour acheminer le produit à la cuve tampon située après les filtres, puis les pompes vont prendre le relais pour envoyer la quantité nécessaire de produit aux aiguilles.

Afin de réduire au maximum le temps de contact du produit avec l'air extérieur, le bouchage est généralement réalisé immédiatement après le remplissage.

Les bouchons sont acheminés sur la ligne de remplissage à l'aide d'un bol vibrant. Ce bol va provoquer le mouvement des bouchons par des vibrations rapprochées. Un système de rail permet de s'assurer, à l'aide de Poka Yoke, que les bouchons vont se présenter un par un, dans la position adéquate, au niveau de la station de bouchage par laquelle passeront tous les flacons.

Puisqu'un manque de bouchon serait un défaut critique remettant en cause la stérilité du produit, il est extrêmement fréquent qu'un capteur laser vérifie en ligne la présence de bouchon sur 100% des flacons.

Dans le cas d'un produit lyophilisé, le bouchage sera partiel afin de laisser un espace pour l'évacuation de la vapeur d'eau lors de la sublimation.

Le bouchage final sera ensuite réalisé directement dans le lyophilisateur, à la fin du cycle de lyophilisation.

Pour le remplissage du produit PMA, la cuve contenant le vrac est mise sous pression d'azote entre 0,8 et 2,0 bars. Le vrac est ainsi poussé jusqu'à la cuve tampon, qui est remise à pression atmosphérique au travers d'un filtre évent.

Les pompes à piston vont ensuite aspirer le produit depuis la cuve tampon, puis le réinjecter dans les flacons à travers les aiguilles.

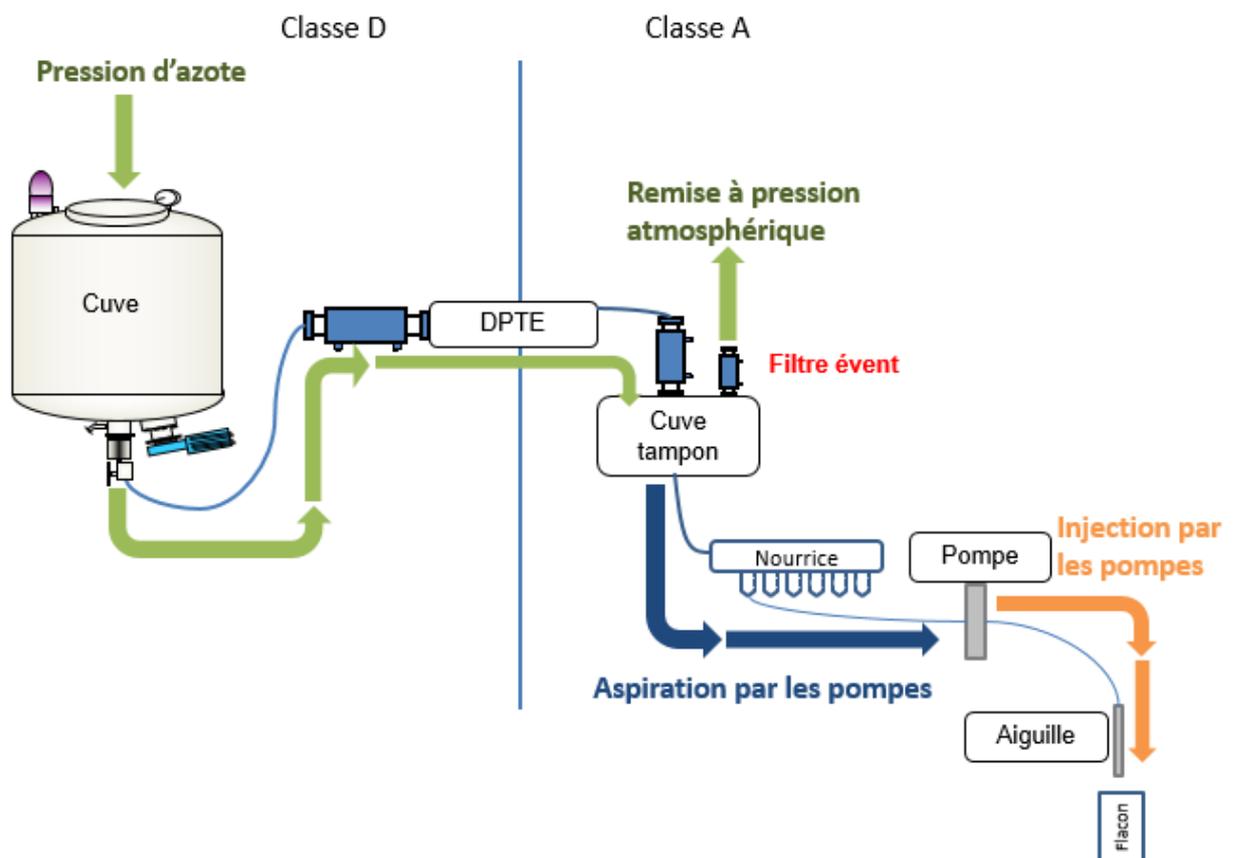


Figure 6: Schéma de remplissage

3.2.4. Sertissage

Le sertissage est l'opération permettant de maintenir le bouchon au contact du col du flacon à l'aide d'une capsule en aluminium.

La capsule est composée de trois parties : le plateau (1), le point d'injection (2) et la jupe (3).

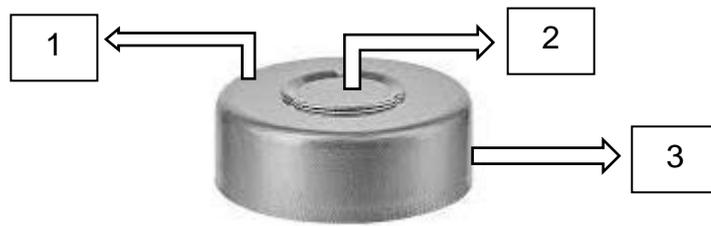


Figure 7: Capsule de sertissage

Le sertissage va consister à appliquer une pression verticale sur le plateau pour comprimer la capsule contre le bouchon, puis rabattre la jupe sous le col du flacon pour maintenir le bouchon.

Le point d'injection permet d'introduire une aiguille à travers le bouchon pour accéder au contenu du flacon. Il est en général protégé par une lamelle d'aluminium déchirable (voir figure 7) ou d'une pièce en plastique circulaire appelée flip off (voir figure 8).



Figure 8: Capsule avec flip off

Le flip off ou l'aluminium déchirable, en plus de protéger le point d'injection des contaminations extérieures, sert de preuve d'invulnérabilité et démontre que le flacon n'a pas été utilisé auparavant.

Différentes techniques de sertissage existent (Roman Mathaes, Hanns-Christian Mahler et al, 2015):

- ⇒ Triples rouleaux tournants

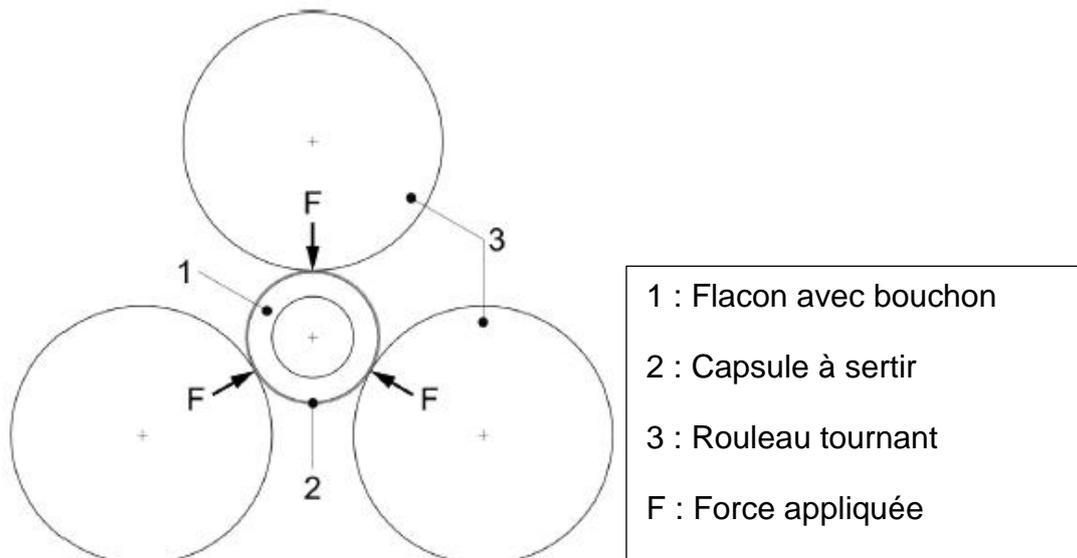


Figure 9: Schéma de sertissage par triples rouleaux tournants

Les 3 rouleaux vont tourner autour du flacon et rabattre la jupe contre le col du flacon. Cette technologie a l'avantage de fournir un résultat parfaitement symétrique. En revanche, la maintenance est compliquée, et ce procédé génère beaucoup de particules.

⇒ Sabre fixe

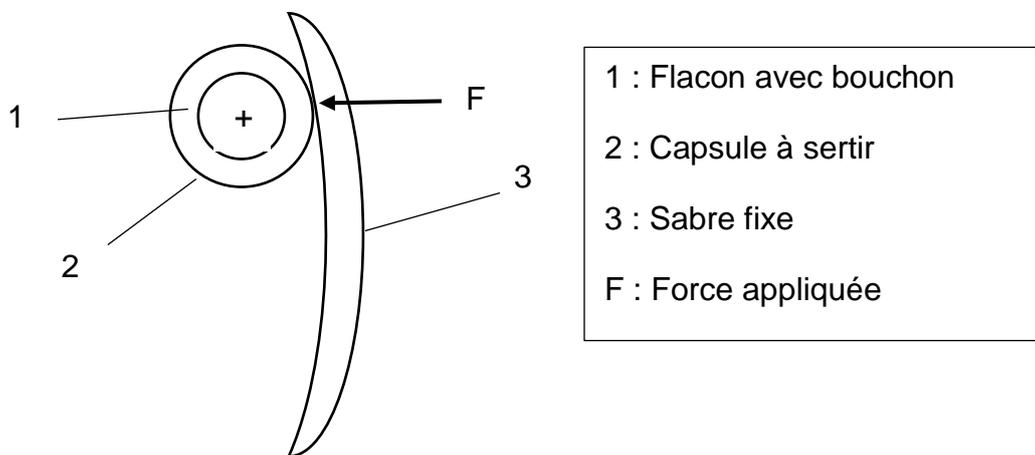


Figure 10: Schéma de sertissage par sabre fixe

Le flacon va être amené au contact du sabre et va tourner sur lui-même en le parcourant (à l'inverse des 3 rouleaux tournants qui vont se déplacer autour du flacon fixe). C'est une technologie simple avec peu de pièces mouvantes, ce qui limite la maintenance nécessaire. Le sabre fixe peut également être changé rapidement, ce qui facilite les changements de format. En revanche, le sertissage est asymétrique et produit beaucoup de particules.

Le produit PMA est serti à l'aide d'un sabre fixe. Ce choix a été motivé par la nécessité de pouvoir serti sur une même ligne différents formats de flacons et types de capsules. La simplicité de changement de format associée à la technologie de sabre fixe en fait la technologie indiquée pour ce type de ligne de sertissage.

⇒ Plaque de sertissage rotative

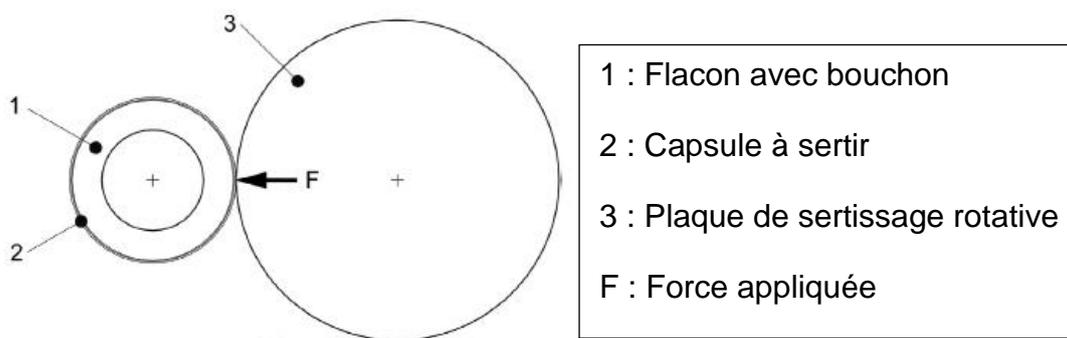


Figure 11: Schéma de sertissage par plaque rotative

Le flacon est mis en rotation au contact d'une plaque elle-même en rotation. Cette méthode a l'avantage de produire peu de particules. En revanche, elle fournit un sertissage asymétrique.

La technique par plaque de sertissage rotative est la plus répandue à l'heure actuelle dans l'industrie pharmaceutique.

Le sertissage est l'étape garantissant l'intégrité du Produit Semi-Fini (PSF). Il est impératif pour un produit stérile qu'aucune fuite ne soit présente. L'intégrité est donc un paramètre à vérifier.

Les méthodes de contrôles d'intégrité sont décrites dans l'USP <1207>. Celle-ci stipule qu'il est impossible dans l'absolu de n'avoir aucune fuite, et donc qu'il faut définir la Maximum Allowable Leakage Limit (MALL), c'est-à-dire la limite de fuite la plus grande qui ne présente aucun risque pour le produit.

La MALL devra ensuite être vérifiable par une méthode validée. L'USP <1207.2> liste les différentes méthodes disponibles pour tester l'intégrité du produit.

Dans le cas du procédé de fabrication de PMA, la méthode choisie est celle du vacuum decay. Elle consiste à placer le flacon dans une chambre

étanche dans laquelle sera fait un vide relatif. L'équipement de contrôle va ensuite mesurer les changements de pression au cours d'un temps défini. Si la pression remonte dans la chambre, cela signifie que de l'air est sorti du flacon à travers une fuite pour rétablir l'équilibre de pression.

Grâce à cette méthode, des fuites de l'ordre du micromètre sont détectables.

3.2.5. Mirage

Le mirage correspond à l'inspection visuelle de 100% des unités produites afin d'écarter les potentiels défauts visibles. Il s'agit d'une opération indispensable et requise par les GMP (Eudralex Volume 4, Annexe 1, §8.30).

Les défauts recherchés au mirage doivent être explicitement listés et définis en fonction du risque potentiel pour le produit. Sont classiquement retrouvés des défauts comme des sous/sur volumes, la présence de particules, une coloration anormale, des flacons fêlés/cassés, des impacts sur le verre, des défauts de sertissage...

Les défauts sont triés par criticité. De manière usuelle, sont retrouvés les défauts critiques, majeurs ou mineurs. Ces catégories correspondent respectivement à un défaut dangereux pour l'utilisateur, qui provoque une qualité en dessous des standards ou qui n'impacte pas ou peu la qualité finale du produit. De plus, des défauts rédhibitoires ou des imperfections acceptables peuvent également être décrits.

Chaque opérateur de mirage doit démontrer, dans le cadre d'un exercice d'habilitation, qu'il est capable de voir chaque défaut de la liste dans une proportion acceptable.

Pour cela, un kit d'habilitation est mis en place. Ce kit est composé d'une population de flacons conformes à l'intérieur de laquelle seront placés volontairement des flacons présentant les défauts à détecter. L'opérateur devra alors voir les défauts et les catégoriser correctement pour recevoir son habilitation.

En matière de mirage, le texte de référence est l'USP <790>, complété par la ligne directrice <1790>. Cette dernière précise qu'une Probability of

Detection (PoD) est acceptable à partir de 70% (USP <1790>, §2.1). Cela signifie qu'il est irréaliste de vouloir une détection absolue de tous les défauts.

La méthodologie d'inspection visuelle est également détaillée dans l'USP <790>: celle-ci doit se faire devant un fond blanc et un fond noir sans outil d'augmentation visuelle autre que les lunettes de vue, sous un éclairage adapté (entre 2000 et 3750 lux).

Le produit de mirage classique correspond à un liquide translucide et incolore dans un flacon en verre transparent. De nombreuses raisons peuvent rendre le mirage plus compliqué : produit lyophilisé, verre ambré, liquide opaque etc... Pour chaque cas particulier, l'USP <1790> décrit les mesures particulières à mettre en place pour conserver un mirage qualitatif.

Dans le cas des lyophilisés, s'il est impossible d'obtenir une PoD supérieure ou égale à 70% pour un défaut, l'USP <1790> recommande de mettre en place un contrôle statistique destructif supplémentaire. En l'absence de recommandations explicites pour les autres situations, une interprétation de l'USP <1790> consiste à appliquer la même stratégie pour un verre ambré ou un liquide opaque.

Suite au mirage, un contrôle statistique va être effectué. Cela consiste à inspecter à nouveau des flacons déjà mirés pour vérifier qu'il ne reste pas de défauts en quantité importante.

La quantité de flacons à contrôler ainsi que le taux de défauts acceptables lors du contrôle statistique sont décrits dans l'ISO 2859. Cette norme définit des Niveaux de Qualité Acceptables (NQA), qui sont différents en fonction de la criticité des défauts.

Les NQA par défaut sont à fixer par l'industriel. L'USP <1790> §3.2 donne toutefois des indications en définissant des NQA standards :

Tableau 4: Niveaux de Qualité Acceptables selon l'USP <1790>

Catégorie de défaut	Niveau de Qualité Acceptable
Critique	0.010 – 0.10 %
Majeur	0.10 – 0.65 %
Mineur	1.0 – 4.0 %

L'ISO 2859 présente de nombreux cas de figures en fonction du type de plan de contrôle souhaité (simple, double, réduit, normal, renforcé...). A titre d'exemple, pour un plan d'échantillonnage simple en contrôle normal, la quantité d'échantillons à inspecter suite au mirage d'un lot compris entre 35000 et 150000 unités, est de 1250 unités avec les critères d'acceptation suivants :

- ⇒ 0,010% < 1 défaut
- ⇒ 0.65% : < 11 défauts
- ⇒ 2.5% : < 22 défauts

Pour que le mirage soit considéré conforme, il faut à la fois que le nombre de défauts observés au mirage soit inférieur au critère fixé par l'industriel sur la base de tendances permettant de vérifier qu'aucune dérive n'intervient au cours du temps, et que le contrôle statistique ne révèle pas de défauts en quantité supérieure aux NQA.

3.2.6. Conditionnement

Le conditionnement consiste à étiqueter le PSF et le placer dans son emballage secondaire, accompagné d'une notice d'utilisation et permettant de le protéger durant son transport.

Le risque de contamination croisée est extrêmement élevé à ce stade, puisqu'en fonction du pays de destination, les étiquettes, emballages et notices sont rédigés dans de nombreuses langues différentes. Placer une notice en français pour un pays étranger correspondrait à un grave problème qualité pouvant amener à un rappel de lot.

Le vide de ligne, c'est-à-dire vérifier avant production qu'aucun élément du lot précédent ne reste sur la ligne, ainsi que la vérification des articles livrés sont des étapes primordiales à ce stade.

Pour les lignes de conditionnement automatisées, il est quasiment systématique de retrouver une trieuse pondérale en bout de ligne. La masse de l'ensemble PSF + notice + emballage secondaire étant constante, la trieuse va peser chaque article. Si la masse est inférieure ou supérieure à la cible, cela signifie qu'un élément est absent ou en trop. L'article sera alors mis au rebut.

La directive européenne 2011/62/UE, datant du 8 juin 2011, a intégré dans les Bonnes Pratiques de Distribution la nécessité pour les pharmaciens officinaux de vérifier la sérialisation de chaque boîte de médicament sur ordonnance.

La sérialisation consiste à appliquer un data matrix unique sur chaque boîte de médicament permettant de retrouver des informations de traçabilité telles que le Code Identifiant de Présentation, le numéro de lot, la date d'expiration et le numéro de série.

Chaque data matrix est enregistré dans une base de donnée européenne. Lorsque le pharmacien distribue le médicament, en scannant le data matrix, les informations sont comparées avec la base de données pour vérifier que le médicament est enregistré, et donc authentique.

Cette mesure vise à limiter le risque de contrefaçon, qui reste un phénomène mineur en France grâce au panel de contrôles déjà présents dans le circuit pharmaceutique, mais qui est un véritable fléau à l'échelle mondiale et notamment dans les pays en développement.

Pour pouvoir effectuer ce contrôle en officine, le data matrix doit être appliqué sur la boîte et enregistré dans la base de données européenne lors de la fabrication. Cette opération est donc faite lors du conditionnement et représente un challenge technologique auquel sont actuellement confrontées la majorité des entreprises de production pharmaceutique.

3.2.7. Contrôle qualité

Le contrôle qualité vise à démontrer que le PSF répond aux critères qualités nécessaires à la fois d'assurer l'effet du médicament et de garantir sa sécurité d'emploi.

Pour cela, il est nécessaire de déterminer les Quality Attributes (QA) du produit, et parmi eux lesquels sont des Critical Quality Attributes (CQA). Un CQA est défini comme un attribut qualité qui a un impact sur le patient et l'utilisation du médicament. Les QA et CQA à contrôler seront listés dans la spécification du produit, associés à une méthode de contrôle ainsi qu'un critère de conformité.

Chaque lot de produit doit être analysé en suivant cette spécification et la conformité de tous les contrôles effectués est nécessaire pour la libération du lot. Toute non-conformité devra faire l'objet d'une déviation et d'une investigation visant à déterminer la cause racine et l'impact de la non-conformité.

Pour exemple, concernant le produit PMA, les QA principaux sont les suivants :

- ⇒ Apparence
- ⇒ Absence de particules visibles
- ⇒ Volume extractible
- ⇒ Dosage et identification de l'API
- ⇒ Dosage des impuretés
- ⇒ Stérilité
- ⇒ Dosage d'endotoxines

Il est nécessaire de définir les méthodes d'échantillonnage de manière à être représentatif de l'intégralité du lot, en contrôlant en début/milieu/fin de lot ou sur un mélange de flacons issus de chaque étape de production. Certaines étapes critiques peuvent nécessiter un prélèvement avant ou après l'étape en question.

Les méthodes de contrôle doivent être validées avant de pouvoir être utilisées sur des lots commerciaux. En fonction de la destination du produit, les méthodes doivent être définies pour être en accord avec les requis des différents pays. Une méthode validée pour l'Europe n'est pas forcément applicable pour un produit destiné au Japon.

3.3. Matériel utilisé

3.3.1. Articles de conditionnement primaire

Les articles de conditionnement primaires sont les articles en contact direct avec le produit. Pour un injectable, cela correspond au contenant (flacon/seringue/ampoule...) ainsi que le système de fermeture garantissant l'intégrité (bouchon et capsule, piston...).

Dû à leur contact avec le produit, ces articles doivent être stérilisés avant utilisation. Ils peuvent être achetés directement stérilisés, on parle alors de Ready To Use (RTU). Si ce n'est pas le cas, on parle d'articles Ready To Sterilize (RTS).

Lors du choix d'articles de conditionnement, il est nécessaire de réaliser des tests d'interactions contenant/contenu au cours du temps, afin de s'assurer que le produit ne sera pas dégradé au cours du temps par son contenant.

Le conditionnement primaire a également un rôle de protection du produit. Par exemple, pour un produit sensible à la lumière comme c'est le cas de PMA, un flacon en verre ambré peut être choisi. En revanche, cela rend plus difficile l'étape de mirage.

Les bouchons sont classiquement fabriqués à partir d'élastomères (bromobutyl, chlorobutyl). Ainsi, ils sont assez souples pour être comprimés par la capsule lors du sertissage. De plus, dans le cas d'un multidose les bouchons vont se colmater une fois l'aiguille retirée, garantissant ainsi le maintien de la stérilité.

Etant en contact direct avec le produit, les bouchons peuvent être recouverts d'un revêtement d'éthylène ou de tétrafluoroéthylène pour limiter la quantité de composants qui pourraient être extraits du bouchon et relargués dans le produit.

Enfin, concernant la capsule, moins de contraintes régissent le choix. La couleur du flip off peut être utilisée comme Poka Yoke afin de s'assurer que la bonne référence est utilisée.

3.3.2. Cuve

La cuve est l'outil dans lequel est formulé le vrac. En fonction des besoins du site de production ; elle peut être fixe ou mobile.

Une cuve fixe offre l'avantage de permettre des gros volumes allant jusqu'à plusieurs milliers de litres, mais laisse moins de flexibilité dans l'usage et nécessite de prévoir des utilités raccordées directement à la cuve pour le nettoyage, la stérilisation et la mise sous pression.

Une cuve fixe quant à elle permet d'être utilisable dans différentes zones de l'usine, d'être amenée à une station de nettoyage commune à plusieurs cuves, d'être amenée directement sur la ligne de production ce qui simplifie les connexions. En revanche, du fait de la nécessité de pouvoir être déplacée, le volume d'une cuve mobile dépasse rarement les 800 litres.

Les cuves fixes sont donc plus adaptées aux lignes dédiées à un produit qui représente des volumes de productions importants à l'année. Les cuves mobiles sont généralement utilisées pour les lignes multi-produits et pour des médicaments dont le besoin annuel n'est pas suffisant pour occuper une ligne entière.

De nombreuses fonctions peuvent être présentes ou non sur une cuve : agitateur en place, vannes de prélèvements latérales, capteur de volume, capteur de température... Ces options visent à simplifier les étapes de formulation et de répartition.

En revanche, la conception de la cuve doit tenir compte des contraintes du produit et du procédé de fabrication.

Si la cuve doit être stérilisée et mise sous pression, il est nécessaire qu'elle soit parfaitement étanche. Si le produit doit être conservé à une température particulière, la cuve doit être équipée d'une double enveloppe permettant d'y faire circuler un liquide caloporteur thermo-régulé.

La cuve, ainsi que toutes les pièces en contact produit qui ne sont pas à usage unique, doit être en inox 316L. Cet alliage possède une forte résistance à l'oxydation ainsi qu'une bonne soudabilité. Il est également extrêmement résistant grâce à un taux de carbone faible (<0,02%) et un ajout de molybdène (2% à 2,5%).

Cet inox sera poli jusqu'à atteindre un état de surface extrêmement lisse pour assurer sa bonne nettoyabilité et aucune aspérité dans laquelle pourrait se créer des amas bactériens.

Pour le procédé de fabrication de PMA, la cuve utilisée est une cuve mobile stérilisable de 200L, avec un agitateur à pâles en fond de cuve ainsi qu'un manomètre sur le dôme.

3.3.3. Kit de répartition

Le kit de répartition représente l'ensemble des équipements réutilisables impliqués dans le remplissage des flacons. Chacun de ces éléments est stérilisé avant utilisation et relié aux autres éléments soit par une connexion clamp, soit par un flexible à usage unique.

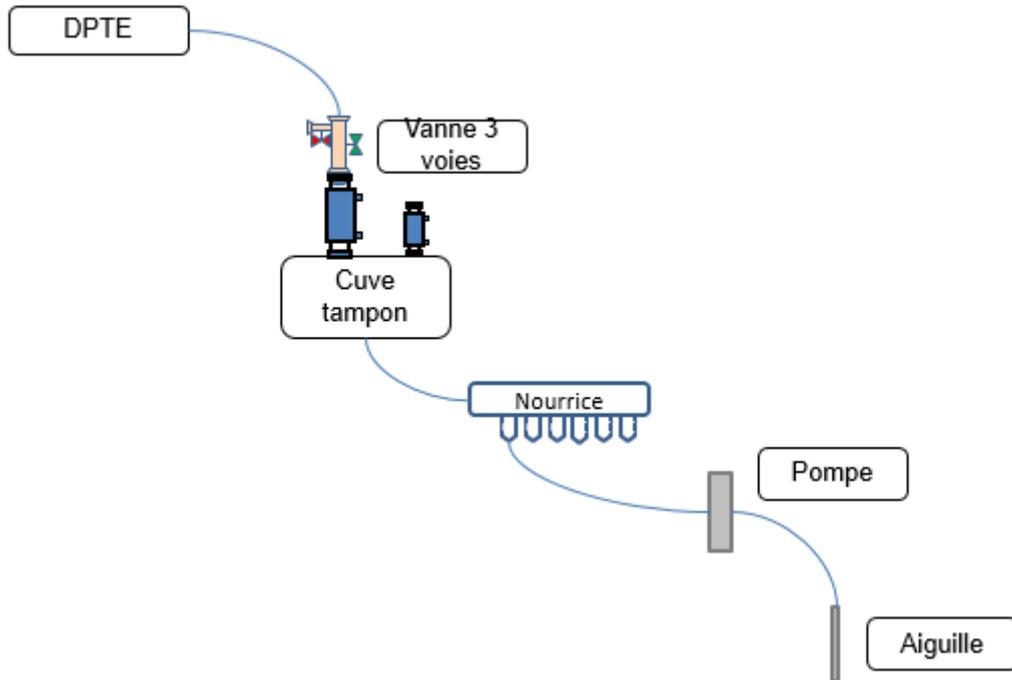


Figure 12: Schéma du kit de répartition

La liste de ces équipements est la suivante :

- ⇒ Vanne 3 voies : Double vanne possédant deux entrées amenant à une sortie unique. Des manivelles permettent d'ouvrir ou de fermer chaque entrée.

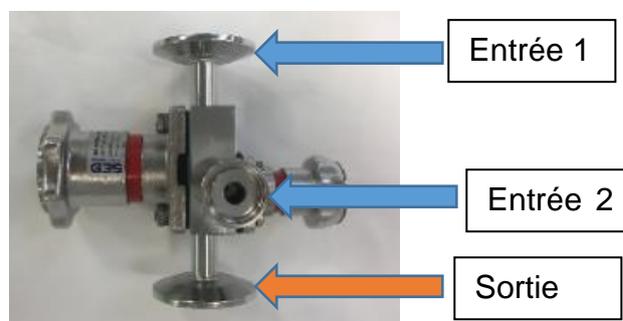


Figure 13: Vanne 3 voies

La première entrée permet au produit d'arriver, tandis que la seconde sortie permet de connecter l'équipement de test de filtre. Etant donné que ce test nécessite d'envoyer de l'air ou de l'azote comprimé dans le filtre, il est nécessaire de pouvoir fermer l'arrivée produit, sans quoi le gaz repousserait le produit vers la cuve.

- ⇒ Cuve tampon : Cuve Inox pressurisable de 2 à 10 L. Se situe après les filtres, ce qui permet ensuite l'aspiration par les pompes à piston.



Figure 14: Cuve tampon

La cuve est posée sur pesons afin de mesurer en continu la quantité de produit qu'elle contient. Le vrac est poussé en continu depuis la cuve de formulation grâce à mise sous pression d'azote. Une vanne à pincement permet de clamer le flexible d'alimentation en amont de la cuve tampon. Cette vanne s'ouvre lorsque le niveau dans la cuve tampon atteint un seuil bas, et se ferme lorsque le produit atteint un seuil haut.

- ⇒ Nourrice : Tube en inox possédant un nombre de sorties équivalent au nombre de pompes souhaité.

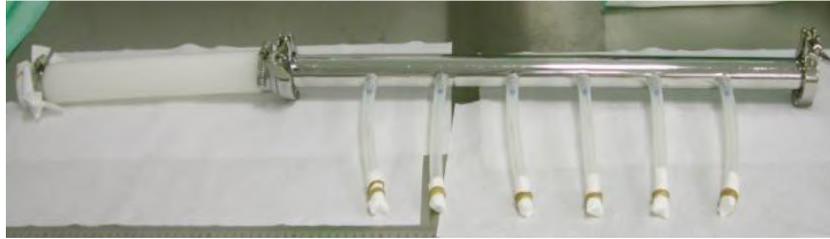


Figure 15: Nourrice

Le produit arrive de la cuve tampon dans la nourrice, puis est acheminé vers les pompes par chaque sortie. La nourrice permet d'avoir une répartition homogène entre chaque pompe et donc d'assurer un volume de remplissage équivalent par pompe.

- ⇒ Pompe : Elles sont composées d'un corps avec une entrée et une sortie. Dans ce corps se loge un piston équipé d'une rainure.

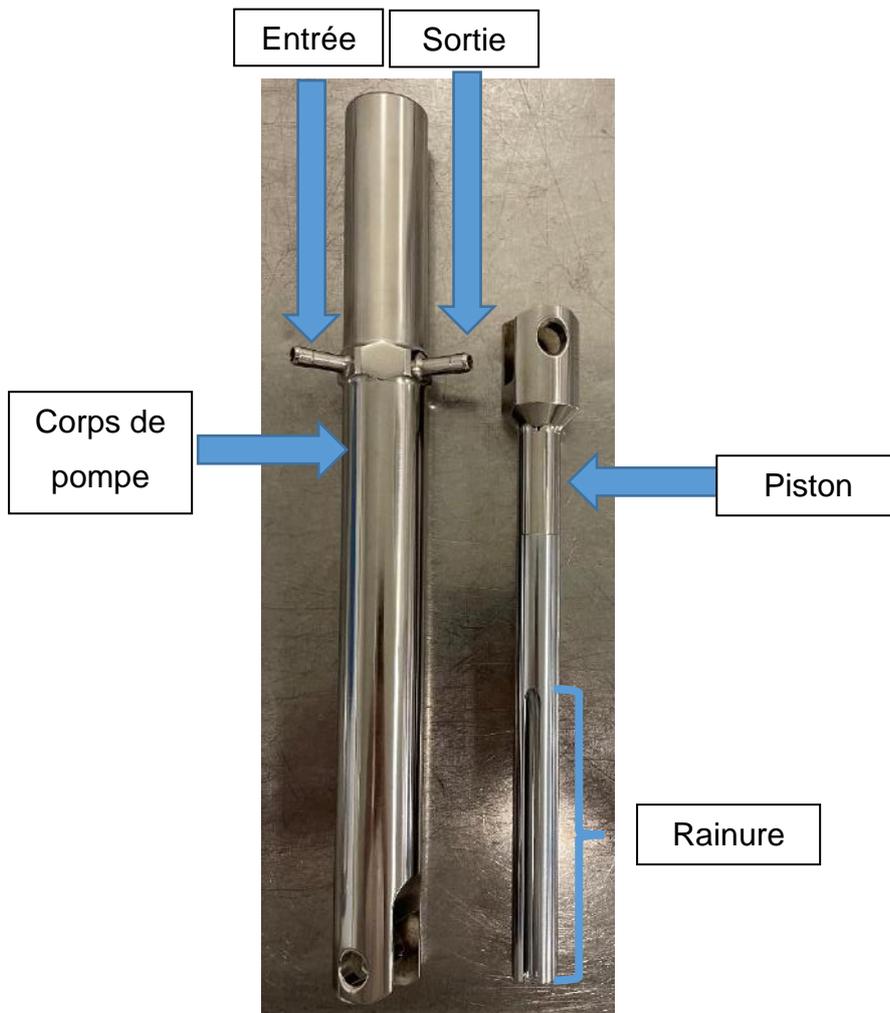


Figure 16: Pompe

Le piston va être orienté vers l'entrée, puis être tiré vers le haut. Cela va créer une aspiration qui va remplir la rainure de vac. Le piston va ensuite être orienté vers la sortie de la pompe, et être poussé vers le bas. Cela va expulser le produit vers les aiguilles.

Le volume de produit distribué à chaque mouvement de piston dépend des dimensions de la rainure ainsi que de la distance parcourue par le piston à chaque mouvement.

- ⇒ Aiguille : Tubulure inox reliée aux pompes, permettant d'acheminer le produit jusqu'aux flacons.



Figure 17: Aiguille

3.4. Qualification

3.4.1. Définitions

L'annexe 15 des GMP détaille ce qui est attendu afin d'avoir l'assurance que l'équipement réponde parfaitement au besoin pour lequel il a été conçu :

- ⇒ Cahier des charges utilisateur (CCU) : Document fourni par le client au fournisseur d'équipement regroupant toutes les attentes auxquelles l'équipement devra répondre.
- ⇒ Qualification de Conception (QC): Vérification à l'aide d'un prototype que l'équipement réponde à toutes les exigences formulées dans le CCU.

- ⇒ Test d'Acceptation en Usine (TAU) : Suite de tests réalisés sur le site du fabricant, avant la livraison, pour s'assurer que l'équipement soit conforme à l'attendu
- ⇒ Test d'Acceptation sur Site (TAS) : Tests complémentaires au TAU, réalisés cette fois sur le site du client lors de la livraison.
- ⇒ Qualification d'Installation (QI) : Vérification documentée que toutes l'équipement a été livré dans son intégralité, que les instruments sont étalonnés et que toute la documentation d'utilisation est disponible.
- ⇒ Qualification Opérationnelle (QO) : Suite de tests visant à confirmer que l'équipement fonctionne comme prévu, de manière non spécifique au procédé auquel il est destiné. Le §3.11 précise que les limites supérieures et inférieures d'utilisation, dites « worst case », doivent être définies à ce stade.
- ⇒ Qualification de Performance (QP) : Tests réalisés dans les conditions opérationnelles ou lors d'une simulation fidèle de procédé pour lequel l'équipement sera utilisé.

Toutes ces étapes ne sont pas indispensables à chaque équipement et doivent être appliquées ou non en fonction de sa complexité et de sa criticité.

Le §3.6 de l'annexe 15 explique par exemple que certaines étapes faites lors des TAU/TAS peuvent ne pas être répétées en QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation de l'équipement ne peuvent pas impacter les fonctionnalités testées.

Le §3.10 précise également que, dépendamment de l'équipement, la QI et la QO peuvent être regroupés en un seul exercice.

Concernant le procédé de fabrication de PMA, les équipements utilisés étaient déjà présents sur site. Cela signifie que toutes les étapes qui ne sont pas spécifiques (CCU, QC, TAS/TAU, QI) au procédé en question avaient déjà été réalisées. En revanche, des QO et QP ont été réalisées afin de correspondre à l'attendu final.

Les QO et QP des étapes de remplissage/bouchage et de sertissage sont détaillées pour exemple dans les sections suivantes.

3.4.2. Remplissage et bouchage

3.4.2.1. Qualification Opérationnelle

L'objectif de la QO de remplissage est de vérifier que le kit de remplissage permette de remplir et de boucher des flacons au volume désiré. En revanche, il n'est pas nécessaire à ce stade d'utiliser la composition exacte du médicament. Les tests ont donc été réalisés avec de l'eau.

Afin d'attester de la conformité de la QO, des critères ont été définis au préalable. Pour le remplissage, cela consistait en une étude de la capabilité des volumes remplis, mesurés via les pesées en ligne de la remplisseuse.

Les critères d'acceptation de l'étude de capabilité sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5: Critères d'acceptabilité de l'étude de capabilité

Niveau de Ppk	Capabilité	Commentaires
$Ppk < 1,00$	Process non capable	Process non robuste Rechercher d'éventuelles causes spéciales. L'amélioration du process doit être considérée.
$1,00 \leq Ppk < 1,33$	Process capable	Robustesse du process acceptable. Rechercher des pistes d'amélioration.
$1,33 \leq Ppk < 1,67$	Bonne capabilité	Process robuste et maîtrisé. Situation idéale. A maintenir.
$Ppk \geq 1,67$	Excellente capabilité	Process très robuste. Non préoccupant.

Concernant le bouchage, 100% des flacons devaient être bouchés en sortie de ligne, vérifié par l'étape de mirage.

Afin de déterminer des limites d'utilisation, les tests ont été réalisés à trois cadences de remplissage: minimales, maximales et nominales. Ce sont ces cadences qui seront ensuite utilisées en production de routine. Chaque

cadence a été appliqués pendant 30 minutes pour avoir une taille d'échantillons suffisamment importante.

3.4.2.2. Qualification de Performance

La qualification de performance a été faite sur 3 lots consécutifs de flacons remplis avec du vrac de médicament, à cadence nominale et sur une taille de lot industrielle.

Le fait de passer de l'eau au produit peut avoir une incidence sur le remplissage, puisque le comportement du produit lors du passage du filtre et dans les pompes peut différer du comportement de l'eau.

Les critères d'acceptation sont les mêmes pour la QP que pour la QO. Les trois runs de qualification doivent être conformes pour que la QP soit acceptée. Chaque écart ou non-conformité doit être justifiée, en déterminant la cause racine et en évaluant l'impact sur la qualification.

3.4.3. Sertissage

3.4.3.1. Qualification opérationnelle

La Qualification Opérationnelle du sertissage a été réalisée sur les flacons remplis à l'eau lors de la QO de remplissage. De la même manière, trois cadences ont été testées afin de définir les limites d'utilisation.

Les critères d'acceptation étaient cette fois centrés sur la qualité du sertissage, vérifiée par le mirage, et la garantie de l'intégrité vérifiée par le vacuum decay.

Pour que la QO soit acceptée, l'intégralité des flacons testés au vacuum decay devaient être conformes, et le taux de défauts liés au sertissage devaient être conformes selon les NQA du contrôle statistique.

3.4.3.2. Qualification de performance

La qualification de performance du sertissage a été réalisée sur trois lots consécutifs de taille industrielle, à cadence nominale. Les critères d'acceptations étaient les mêmes que lors de la QO.

Les contrôles d'intégrité ont été réalisés à une cadence plus importante que celle appliquée habituellement sur les lots de routine.

3.5. Validation

3.5.1. Principes de validation

L'annexe 15 des GMP détaille la manière d'effectuer la validation des différentes étapes d'un procédé de fabrication pharmaceutique. La validation doit être planifiée et formalisée dans un document dont l'approbation est sous la responsabilité de l'assurance qualité.

La validation doit couvrir les Paramètres Critiques du Procédé (PCP), qui sont déterminés par une analyse de risque réalisée spécifiquement pour le produit concerné.

Il existe plusieurs approches de validation :

- ⇒ La vérification en continu : consiste à vérifier chaque PCP à chaque fois que le procédé de fabrication est mis en œuvre. N'est possible que lorsqu'il est établi que la stratégie de contrôle apporte un niveau d'assurance de la qualité du produit suffisamment élevé. La stratégie de contrôle doit être réévaluée à intervalles réguliers. Cette approche est moins fréquemment choisie que l'approche traditionnelle.
- ⇒ Validation traditionnelle, également appelée Validation prospective : cherche à démontrer la robustesse des PCP lors de la conception du procédé et de s'appuyer sur ces données par la suite pour s'affranchir de certains contrôles. L'annexe 15 stipule « le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion des risques liés à la qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances » (§5.19). La détermination du nombre de lots suffisant est à la charge de l'industriel, bien qu'il soit précisé dans le §5.20 que « il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation de procédé ».
- ⇒ Validation simultanée : Utilisée uniquement de manière exceptionnelle, lorsque la balance bénéfice/risque pour le patient est favorable. Consiste à utiliser des lots pour lesquels le processus de validation est en cours. Dans ce cas, le plan de contrôle doit apporter

la preuve que les caractéristiques qualités du produit sont conformes à l'attendu et uniformes sur l'intégralité du lot.

- ⇒ Validation rétrospective : Méthode décrite comme non-acceptable dans la version actuelle des GMP (Annexe 15, §5.3). Consiste à se baser sur des données acquises au travers de lots déjà produits pour justifier de la validation du procédé.

3.5.2. Analyse de risque

Plusieurs méthodes d'analyses de risques existent pour déterminer les PCP à valider. Dans le cadre de PMA, c'est l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) qui a été choisie.

Elle consiste à vérifier, à chaque étape du procédé de fabrication, si les paramètres du procédé impactent un CQA. Si c'est le cas, le paramètre devient un PCP qui sera à considérer dans le plan de validation.

L'AMDEC vise également à évaluer la maîtrise des risques possibles en se basant sur 3 critères :

- 1) La gravité
- 2) L'occurrence
- 3) La détection

Chaque critère sera coté selon un barème défini, et le produit des trois donnera l'indice de criticité. Plus cet indice est élevé, moins le risque est maîtrisé.

Les risques dont l'indice de criticité est élevé devront faire l'objet d'une action permettant d'augmenter la maîtrise de ce risque. L'ensemble des actions constituera un plan de remédiation à l'issue duquel le procédé de fabrication sera sous contrôle.

Pour certains risques, l'action peut parfois être d'ajouter un contrôle sur trois lots consécutifs afin de valider une étape et donc d'être certain qu'elle est maîtrisée.

Pour PMA, le barème de cotation était le suivant :

Tableau 6: Matrice de cotation de l'AMDEC

Gravité du paramètre			
Impact du paramètre procédé	Le paramètre n'impacte pas de CQA	Le paramètre impacte indirectement un CQA	Le paramètre impacte directement un CQA
Score de gravité	1	2	3
Occurrence du paramètre			
Opération manuelle			
Contrôle du paramètre	Opération décrite dans une procédure avec un système spécifiquement en place pour éviter une erreur	L'opération est uniquement décrite dans une procédure	Aucune description de l'opération
Score d'occurrence	1	2	3
Opérations automatiques			
Contrôle du paramètre	Equipement qualifié et capteurs calibrés	Equipement en partie qualifié et capteurs calibrés	Equipement non qualifié et capteurs non calibrés
Score d'occurrence	1	2	3
Détection du paramètre			
Méthode de détection	Détection en temps réel avec génération d'un rapport tracé dans le dossier de lot	Détection à la fin de l'étape, enregistrée et vérifiée dans le dossier de lot	Détection en fin de production, ou pas de détection. Aucun enregistrement dans le dossier de lot
Score de détectabilité	1	2	3

Chaque paramètre procédé ayant un score de gravité de 3, c'est-à-dire impactant un CQA, sera défini comme un PCP et devra être considéré lors de la conception du protocole de validation.

3.5.3. Filtration

La filtration est une étape primordiale dans les procédés de remplissage aseptiques qui emploient cette méthode de stérilisation. L'annexe 1 des GMP précise que « tous les procédés de stérilisation doivent être validés » (§8.36).

La validation de filtration est faite avec une membrane donnée mise au contact du produit que l'on veut filtrer. Les résultats ne seront applicables qu'à

cette combinaison membrane/produit, et n'est pas transposable sans l'appui d'un rationnel justificatif.

Les critères testés de manière usuelle pour une validation de filtration sont les suivants :

3.5.3.1. Test de viabilité

Ce test vise à vérifier que le produit n'est pas bactéricide, c'est-à-dire qu'il tuerait les bactéries. Si c'était le cas, les résultats de la validation seraient faussés, puisqu'il ne serait pas possible de déterminer si la baisse de contamination observée serait due à la filtration ou au produit.

Pour réaliser ce test, une suspension de concentration connue d'une bactérie, par exemple *Brevundimonas diminuta*, est préparée. Un volume fixe de cette suspension est ensuite prélevé et dilué dans une solution de sérum physiologique (NaCl 0,9%) d'une part et dans le produit d'autre part. Grâce à la concentration et au volume prélevé, la quantité de bactéries dans les solutions préparées est connue.

Les deux solutions vont être filtrées sur des membranes analytiques qui vont être incubées sur des géloses, puis la prolifération bactérienne sera quantifiée.

Afin de conclure à une absence d'effet bactéricide, il faut que la prolifération bactérienne observée dans le produit ne soit pas inférieure de plus d'un log à la prolifération observée dans le sérum physiologique.

Dans le cadre du produit PMA, les résultats sont les suivants :

Tableau 7: Résultats du test de viabilité bactérienne

	Temps d'incubation			
	30 minutes	4 heures	24 heures	48 heures
Sérum physiologique	76 CFU	70 CFU	66 CFU	70 CFU
Produit à tester	68 CFU	69 CFU	53 CFU	0 CFU

Les résultats montrent ici que le produit a un effet bactéricide. En revanche, cet effet est observé après un temps d'inoculation assez long. Lors du test de challenge bactérien (voir §3.5.1.2), l'inoculation sera réalisée 4

heures avant la fin du test afin que les résultats ne soient pas faussés par l'effet bactéricide du produit.

3.5.3.2. Challenge bactérien

Ce test consiste à s'assurer que le filtre est capable de retenir une quantité suffisante de bactéries pour garantir la stérilisation du produit. Pour cela, un volume de produit sera mis en contact avec la membrane de filtration pendant la durée maximale d'utilisation prévue. Un volume de solution concentrée en *B. diminuta* sera inoculé dans le produit afin d'atteindre une concentration de 10^7 bactéries/cm² de membrane filtrante.

Suite au résultat du test de viabilité bactérienne (§3.5.1.1), l'inoculation sera réalisée 4h avant la fin du temps de contact afin que les résultats ne soient pas influencés par les effets bactéricides.

Le produit est ensuite filtré à travers une première membrane, qui est celle a validé, puis une seconde membrane analytique (voir figure 18). Cette seconde membrane sera alors incubée, puis le développement bactérien sera quantifié.

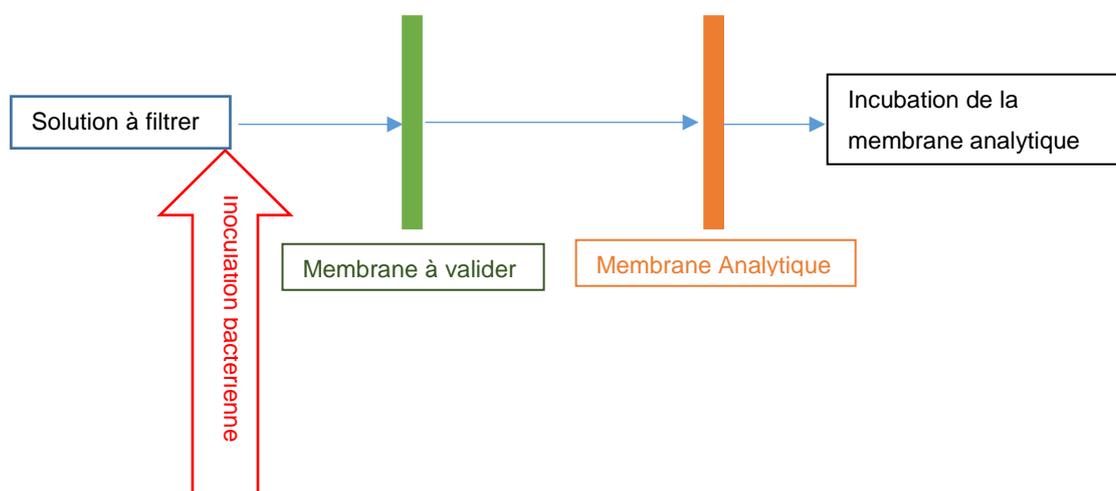


Figure 18: Schéma du test de challenge bactérien

La filtration est réalisée en simulant au mieux les paramètres attendus du procédé de fabrication, par exemple à température ambiante et sous 1 bar de pression d'azote.

Afin de valider le test de challenge bactérien, il faut que l'incubation de la membrane analytique ne donne lieu à aucun développement bactérien, ce qui

démontrera que la membrane à valider est capable de retenir 10^7 bactéries/cm² de membrane.

3.5.3.3. Détermination des paramètres de test d'intégrité

Le test d'intégrité du filtre est primordial. Une fois la validation de filtration effectuée, il s'agit du seul moyen utilisable en routine pour s'assurer que la filtration a été efficace

En effet, la validation de filtration démontre que, dans les conditions du procédé de fabrication, la membrane validée est suffisamment efficace pour garantir la stérilité du produit. En revanche, cette validation n'est valable que pour un filtre intègre. Un filtre percé laissera passer le produit et donc sera inefficace.

Le test d'intégrité est réalisé en envoyant un gaz comprimé (air ou azote) dans le filtre mouillé par le produit pour lequel les paramètres de test ont été validés. Il existe deux méthodes de test d'intégrité de filtre :

- ⇒ Débit de diffusion : Le gaz est envoyé à pression constante, et son débit de diffusion (en mL/min) est mesuré. Pour être conforme, le débit doit être inférieur à un seuil. Si le seuil est dépassé, cela signifie que le filtre est percé ou insuffisamment mouillé.
- ⇒ Point de bulle : A partir d'une certaine pression, le liquide retenu dans les pores du filtre par capillarité va être expulsé. Cette pression est définie comme le point de bulle. Afin de réaliser le test, le filtre mouillé va être soumis à une pression croissante. Pour être conforme, le point de bulle doit être obtenu après avoir dépassé un seuil minimal. L'inverse signifierait que les pores du filtre se sont dilatés ou déchirés.

Pour le produit PMA, le test qui a été choisi est le point de bulle. Les paramètres de test dépendent du liquide mouillant du filtre ainsi que de la taille de la membrane utilisée. En plus d'utiliser la composition exacte du produit voué à la fabrication industrielle, cette étape de validation a été faite sur un filtre de la taille prévue pour le procédé de production.

Le point de bulle est mesuré après mouillage du filtre à l'aide d'un équipement spécifique conçu par le fournisseur de la membrane de filtration.

Cette opération est réalisée en parallèle avec de l'eau. Afin de déterminer la valeur seuil de pression minimale, la formule suivante est utilisée :

$$\text{Point bulle mini (PMA)} = \frac{\text{Point bulle mesuré PMA}}{\text{Point de bulle (Eau)}} \times \text{Point de bulle mini (Eau)}$$

Pour PMA, la valeur obtenue est de 2400 mbar.

3.5.3.4. Extractibles/Relargables

Les relargables sont des composés chimiques qui vont migrer depuis le filtre vers le produit, lorsque celui-ci traverse le filtre dans des conditions normales de procédé de fabrication.

Les extractibles correspondent aux composés chimiques qui vont migrer depuis le filtre vers un solvant qui le traverse, dans des conditions de temps et de températures exagérées.

Les relargables sont donc une fraction des extractibles (symbolisée en figure 19).

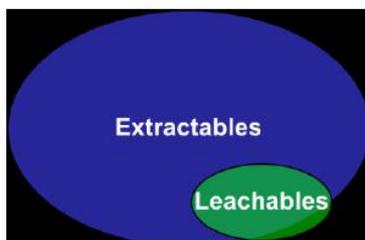


Figure 19: Schématisation des extractibles et relargables

Ces composés sont potentiellement toxiques en fonction de leur concentration. Il est donc primordial d'évaluer quels composés, et en quelle proportion, sont relargués par le filtre dans PMA.

Le fournisseur ne peut pas valider de méthode analytique d'identification et de quantification des relargables pour chaque produit que ses clients veulent utiliser. Il valide donc ses méthodes avec des solvants qui sont utilisés comme substituts au produit.

Afin d'être certain de couvrir l'intégralité des relargables possibles, le solvant est volontairement choisi pour être plus agressif que le produit en question, et le test est réalisé dans des conditions de temps et de température

exagérées. Afin de s'assurer que les relargables ne sont pas toxiques, ce sont donc les extractibles qui sont mesurés.

Afin de déterminer le solvant à utiliser, la constante diélectrique du produit est calculée. Pour PMA, cette constante est de 5,9. Le solvant choisi a donc été un mélange 80/20 d'heptane/éthanol, possédant une constante diélectrique de 6,4.

Une surface filtrante 3 fois supérieure à la surface à valider a ensuite été mise en contact avec une quantité de solvant plus de 50 fois inférieure à la taille de lot industriel, pendant une durée supérieure à la durée maximale de temps de contact de PMA avec le filtre, et à une température de 5°C supérieure aux conditions d'utilisation.

Le fait d'augmenter la surface de contact et réduire le volume de test permet de sur-concentrer les extractibles par rapport aux conditions d'utilisation normale, et donc d'être dans un cas ultra défavorable.

Les résultats sont les suivants :

Tableau 8: Extractibles mesurés pour PMA

Retention time [min] ¹⁾	Tested substances	Concentration [µg/mL]
7.29	indication: cyclic dimer of ethylene terephthalate ²⁾	~ 1 ⁸⁾
14.54	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (CAS 82304-66-3)	0.9
15.79	cyclic trimer of ethylene terephthalate (CAS 7441-32-9)	4.1
16.45	indication: oxidation product of N,N'-(Hexane-1,6-diyl)bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanamide] ²⁾	~ 4 ^{8) 9)}
17.42	indication: oxidation product of N,N'-(Hexane-1,6-diyl)bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanamide] ²⁾	~ 2 ^{8) 9)}
20.43	indication: oxidation product of N,N'-(Hexane-1,6-diyl)bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanamide] ²⁾	~ 2 ^{8) 9)}
21.05	indication: oxidation product of N,N'-(Hexane-1,6-diyl)bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanamide] ²⁾	~ 1 ^{8) 9)}
23.47	N,N'-(Hexane-1,6-diyl)bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanamide] (CAS 23128-74-7) ³⁾	1.8 ⁹⁾
34.72	indication: degradation product of Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate) ²⁾	~ 1 ^{8) 9)}
35.19	1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)-1,3,5-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione (CAS 27676-62-6) ⁴⁾	0.5 ⁹⁾
41.05	indication: degradation product of Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate) ²⁾	~ 1 ^{8) 9)}
44.30	Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate) (CAS 6683-19-8) ⁵⁾	9.9 ⁹⁾
51.29	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate (CAS 95906-11-9) ⁶⁾	18.4 ⁹⁾
63.80	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite (CAS 31570-04-4) ⁷⁾	8.4 ⁹⁾

¹⁾ Retention times of the signals in the HPLC chromatograms for peak identification and semi quantification slightly differ from the retention times in the HPLC chromatograms of the screening analysis.

²⁾ assumption based on interpretation of HPLC-UV-MS/MS spectrum

³⁾ sold under different tradenames, e.g. Irganox 1098®

⁴⁾ sold under different tradenames, e.g. Irganox 3114®

⁵⁾ sold under different tradenames, e.g. Irganox 1010®

⁶⁾ oxidation product of Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite sold under different tradenames, e.g. Irgafos 168®

⁷⁾ sold under different tradenames, e.g. Irgafos 168®

⁸⁾ result without consideration of possibly different response factors of detected component and standard substance

⁹⁾ The given concentrations of the antioxidant and its oxidation products only reflect their ratio during the analysis, as the original component is continuously transformed to its oxidized forms. Therefore, rounded results are given.

Une étude menée par Jenke D (Jenke D, Carlson T (2014) explique que, pour un produit qui s'utilise en une seule injection, la limite de tolérance par composé est de 120µg/jour. C'est le cas de PMA, dont l'indication est une seule injection d'1mL.

Aucun extractible n'est en concentration supérieure à 120µg/mL. Il n'y a donc pas de risque toxicologique induit par ce filtre.

3.5.4. Formulation, remplissage et sertissage.

Afin de valider une étape de formulation, un plan de contrôle doit être mis en place visant à démontrer que le vrac final produit en suivant des étapes

clairement définies est conforme aux critères qualité garantissant l'efficacité et l'innocuité du médicament.

Une fois la validation effectuée, les paramètres procédés tels que les vitesses et durées d'agitation seront fixés, avec éventuellement des intervalles qui devront avoir été testés durant la validation.

Pour PMA, l'analyse de risque a permis de mettre en évidence les différents PCP qui devront être suivis lors de la validation :

- ⇒ Vitesse et durée d'agitation lors de l'introduction de chaque matière
- ⇒ Ordre d'introduction des matières
- ⇒ Quantité introduite de chaque matière

Les quantités sont définies par la composition finale du produit et la taille de vrac souhaitée. En revanche, les paramètres d'agitation et l'ordre d'introduction sont laissés au choix de l'industriel.

Le choix fait pour PMA a été de tester une vitesse d'agitation fixe pour toute la durée de la formulation, afin de réduire le risque d'erreur. La durée d'agitation a été définie pour obtenir a minima une complète dissolution visuelle

Concernant l'ordre d'introduction, l'API est introduit en dernier, puisqu'il s'agit du composant le plus critique. Afin qu'il ne se dégrade pas, le conservateur et l'antioxydant sont introduits en premiers.

Les CQA impactés lors de l'étape de formulation sont les dosages de chaque matière ainsi que l'apparence du produit. Pour les contrôler, du vrac sera prélevé après l'introduction de chaque matière, ainsi qu'à la fin du procédé de formulation afin de doser spécifiquement chaque composé. Les prélèvements seront faits à chaque fois en haut, au milieu et au fond de la cuve pour s'assurer que le vrac soit homogène.

Enfin, pour l'apparence, un contrôle visuel par l'opérateur de fabrication sera fait en fin de formulation.

Pour valider la formulation, l'ensemble de ces contrôles doit être conformes sur 3 lots industriels consécutifs utilisant les mêmes paramètres de fabrication.

Pour les étapes de remplissage et de sertissage, les GMP précisent que la validation et la QP peuvent être confondues (Annexe 15, §3.13). Les mêmes critères de conformité sont donc mis en place.

3.5.5. Nettoyage

Le nettoyage des équipements réutilisables est une étape critique qui permet de garantir qu'un lot ne va pas être contaminé par le matériel avec lequel il est en contact lors de sa production. Il s'agit d'une étape à part entière du procédé de production, qui doit donc être validé. L'annexe 15 des GMP dédie une section entière à la validation de nettoyage (§10).

Il y est notamment spécifié que le nettoyage doit être suffisant pour limiter à la fois le risque de contamination physico-chimique, basé sur une analyse toxicologique (§10.6) et de contamination microbiologique (§10.7).

Ces deux types de contaminations vont donner lieu à la validation de holding time, c'est-à-dire de durées qui seront validées et qui définiront d'une part combien de temps l'équipement peut rester souillé avant d'être nettoyé, et d'autre part combien de temps l'équipement est considéré propre après son nettoyage et peut donc être utilisé sans devoir être nettoyé à nouveau. On parle de holding times propres et de holding time sales.

Les holding times validés seront les durées les plus courtes respectées pendant l'intégralité des runs de validations de nettoyage. Par exemple, si lors de la validation l'équipement est resté souillé pendant 24h, 40h et 48h avant d'être nettoyé, c'est la durée de 24h qui sera retenue comme holding time sale. Par la suite, l'équipement concerné devra donc être nettoyé moins de 24h après son utilisation.

Dans le cas d'équipements utilisés pour plusieurs produits, ou d'équipements similaires utilisés de manière dédiée à des produits différents, il est possible de justifier de ne faire la validation qu'avec un équipement et un produit donné et considérer que les autres équipements et produits sont couverts par cette validation. Pour cela, il faudra réaliser la validation sur l'équipement et le produit qui auront été évalués comme les plus difficiles à nettoyer.

Les méthodes de nettoyage automatisées sont à privilégier par rapport au nettoyage manuel, puisqu'elle apporte une robustesse supérieure. Lorsque ce n'est pas possible, « il est particulièrement important que l'efficacité du nettoyage manuel soit confirmée à une fréquence justifiée » (GMP Annexe 15, §10.15).

L'utilisation de détergent, si elle est nécessaire, doit être prise en compte dans la validation en démontrant l'absence de traces de ce détergent à la fin de l'opération de nettoyage.

Le site industriel de production de PMA fabrique de nombreux produits différents, en utilisant des équipements comparables. Une stratégie de rationalisation pour la validation de nettoyage a donc été définie et va être décrite ci-après.

La première étape est de définir l'équipement qui servira de support à la validation de nettoyage. Le kit de répartition sur la ligne de remplissage est le même quel que soit le produit concerné, à l'exception du diamètre des pompes. Les pompes au diamètre le plus faible sont les plus dures à nettoyer et sont donc celles qui seront utilisées pour réaliser la validation.

Concernant les cuves, les critères permettant de définir la cuve worst case pour le nettoyage sont les suivants :

- ⇒ La surface de contact : plus la surface à nettoyer est grande, plus le nettoyage est difficile
- ⇒ Le nombre d'agitateurs : plus il y a d'agitateurs dans la cuve, plus le nettoyage est difficile
- ⇒ Le nombre d'ouvertures de connexion : plus il y a d'ouvertures, plus le nettoyage est difficile

Après avoir défini quels sont la cuve et le kit de répartition utilisés pour la validation, une matrice de cotation a permis de définir quels étaient les points critiques du nettoyage, par exemple la vanne de fond de cuve ou l'intérieur d'une aiguille. Ces points seront prélevés soit par écouvillonnage, soit par eau de rinçage comme décrit dans l'annexe 15 §10.12.

Vient ensuite la détermination du produit worst case. Les critères entrant en compte sont la dose minimale thérapeutique, la toxicité, la solubilité et la

nettoyabilité. Dans le cas de PMA, puisqu'il s'agit d'un produit huileux, la solubilité et la nettoyabilité sont naturellement très basses, ce qui en a fait le produit indicateur de la stratégie de validation.

Reste à déterminer le critère analytique d'acceptabilité du nettoyage. Le critère microbiologique est indépendant du produit utilisé et consiste en une vérification de la biocharge et de la teneur en endotoxines. En revanche, le critère physico-chimique est différent pour chaque produit.

A nouveau, une stratégie worst case est mise en place : le critère sera calculé pour chaque produit, et c'est la valeur la plus faible qui sera retenue, même s'il ne s'agit pas de la valeur associée au produit défini comme indicateur.

Le calcul de cette limite se fait selon 3 formules différentes :

- 1) Dose thérapeutique : seuil à partir duquel le produit A ne sera pas en concentration suffisante dans le produit B pour produire un effet thérapeutique.

$$\text{Seuil d'acceptation} = \frac{\textit{Minimum thérapeutique}_{(A)} * \textit{Taille de lot}_{(B)} * 1000}{\textit{Maximum thérapeutique}_{(B)} * \textit{Surface de contact}_{(A)}}$$

- 2) Méthode toxicologique : seuil à partir duquel le produit A ne sera pas en concentration suffisante dans le produit B pour produit un effet toxicologique

$$\text{Seuil d'acceptation} = \frac{\textit{PDE}_{(A)} * \textit{Taille de lot}_{(B)} * 1000}{\textit{Maximum thérapeutique}_{(B)} * \textit{Surface de contact}_{(A)}}$$

- 3) Méthode des 10 ppm : Seuil à partir duquel moins de 10 parties par millions du lot A se retrouverait dans le lot B

$$\text{Seuil d'acceptation} = \frac{\textit{Taille de lot}_{(A)} * 1000}{100000 * \textit{Surface de contact}}$$

Pour chaque formule, les tailles de lot sont exprimées en mg de principe actif/lot.

Les méthodes 1 et 2 ne sont pas applicables à du matériel dédié uniquement à un produit. La méthode 3 est utilisable dans tous les cas.

La validation de nettoyage est donc réalisée sur l'équipement le plus difficile à nettoyer, avec le produit se nettoyant le moins bien, et en utilisant la limite de contamination acceptable la plus basse tout produit confondu. Ainsi, toutes les combinaisons d'équipements et de produits sont couvertes.

La validation de nettoyage initiale se fait sur 3 lots consécutifs. Une validation périodique annuelle est ensuite réalisée pour vérifier que la méthode de nettoyage reste suffisante. Lors de la validation périodique, les holdings times propres et sales définis pendant la validation initiale doivent être à minima équivalents ou dépassés.

Toute introduction d'un nouveau produit ou d'un nouvel équipement doit amener à une révision de la stratégie de nettoyage pour évaluer si le worst case défini couvre toutes les combinaisons possibles.

3.5.6. Contrôle d'intégrité

La validation de méthode couvre de manière générale les mêmes paramètres quel que soit l'équipement. En revanche, les critères d'acceptation pour chaque paramètre sont à décliner en fonction de la méthode et du QA à contrôler. Le contrôle d'intégrité est pris comme exemple dans cette thèse pour illustrer un procédé de validation de méthode.

L'équipement de vacuum decay est représenté dans l'image ci-dessous :



Figure 20: Vacuum decay

Le contrôle consiste à placer l'échantillon à tester dans une chambre étanche qui va subir une dépression, puis se stabiliser pendant un temps défini.

Si une fuite est présente dans le flacon, l'air contenu à l'intérieur de celui-ci va sortir pour équilibrer la dépression extérieure. Cela va créer un différentiel de pression au cours du temps qui sera mesurable. En fonction du différentiel final, la taille de la fuite peut être définie.

Un deuxième test, dit test des « grandes fuites » est également réalisé. Si la fuite est trop importante, le fait de mettre la chambre en dépression va mettre l'intérieur du flacon à la même dépression, et donc aucun différentiel n'apparaîtra malgré la fuite. Pour détecter ces défauts, en fin de test de petite fuite, l'appareil envoie un volume d'air défini dans la chambre de test. Si le flacon est étanche, cela va provoquer une surpression que l'on peut connaître et paramétrer pour que le flacon soit considéré conforme. Si une fuite importante est présente, une partie de ce volume d'air va rentrer dans le flacon, faisant que la surpression sera moins importante que celle paramétrée. L'appareil considérera alors que le flacon est non conforme.

Les flacons sont placés dans des fourreaux faits sur mesure pour chaque format.



Figure 21 : Fourreaux du testeur d'étanchéité

L'équipement possède 4 chambres, ce qui permet de tester 4 flacons différents par série.

Un raccord Stäubli® permet de connecter sur l'appareil des fuites calibrées fournies par le fabricant afin de créer artificiellement des fuites d'un

diamètre connu. Cela permettra de faire des contrôles positifs et de valider la méthode.



Figure 22 : Fuite dans le raccord Stäubli®

La validation de cet équipement est réalisée en utilisant 3 fuites calibrées de débits différents correspondant à des fuites de 2,92 μm , 5,65 μm et 8,01 μm . Ces fuites permettent de couvrir un intervalle de fuites suffisant pour valider notre MALL fixée à 3 μm .

L'USP <1207.1> §4.2 détaille les différents critères à valider, à savoir :

⇒ Exactitude : Lorsque la méthode est quantitative, l'appareil est capable de rendre une mesure proche d'un véritable standard, c'est-à-dire une valeur dont on sait de manière certaine qu'elle est exacte.

Test : Chaque fuite est utilisée 3 fois dans chaque chambre, donnant 36 valeurs. Ces valeurs ne doivent pas sortir d'un intervalle de +/- 15% par rapport à la valeur théorique de différence de pression calculée pour chaque fuite.

⇒ Répétabilité : le même test effectué sur des flacons similaires rendra des résultats similaires

Test : Chaque fuite est testée 3 fois dans chaque chambre, donnant 36 valeurs nous permettant de calculer le pourcentage d'écart-type relatif (Relative Standard Deviation, RSD) pour chaque fuite au sein de chaque

chambre, et pour chaque fuite toutes chambres confondues. Les RSD doivent être compris dans un intervalle de +/- 15%.

⇒ Précision intermédiaire : un test similaire effectué par plusieurs opérateurs différents sur plusieurs jours différents rendra des résultats similaires

Test : Le même test est réalisé par deux opérateurs différents, sur deux jours différents. Les RSD sont calculés entre les valeurs obtenues par chaque opérateur. Les différences de RSD entre opérateurs ne doivent pas être supérieures à 1%.

⇒ Reproductibilité : le même test réalisé dans trois laboratoires différents rendra des résultats similaires

Test : La méthode a été mise au point pour être appliquée à un seul appareil. La reproductibilité n'est donc pas testée dans ce protocole. Il est en revanche spécifié que si un autre appareil est amené à effectuer les tests, il devra être validé même si le format du flacon à tester a déjà été validé sur un autre appareil identique présent dans l'entreprise.

⇒ Spécificité : Capacité de la méthode à différencier un flacon qui fuit par rapport à un flacon qui ne fuit pas.

⇒ **Test** : Les facteurs pouvant causer un résultat non conforme autre qu'une fuite dans un flacon ont été estimés et testés :

- L'infiltration au travers des bouchons en élastomère : Après prise de renseignement auprès des fournisseurs de bouchons, les valeurs d'infiltration sont si basses qu'elles ne peuvent pas influencer sur le résultat du test. Ce paramètre n'est donc pas testé.
- Différences de températures entre les flacons testés et l'environnement : Des variations de températures peuvent entraîner une dilatation des gaz et donc des variations de pression. L'appareil de test est dans la même pièce que les flacons qui se font serrer, et la température de cette pièce est stable et monitorée. Il n'y a donc pas de risque que les flacons et la machine soient à des températures différentes.
- Hausse de température dans l'appareil à l'usage : Les électrovannes ont le défaut de chauffer en cas d'utilisation répétée. Afin d'évaluer l'impact de ce phénomène, 4 séries de

test ont été lancées, avec un temps d'attente entre chaque série à respecter correspondant à un temps inférieur à ce qu'il se passe en cas réel afin de se placer en worst case. Tous les résultats doivent être compris dans un intervalle de 4Pa afin de valider le test. Ainsi, nous nous assurons que même en cas d'utilisation répétée, la valeur obtenue ne subit pas de variation trop importante due à l'augmentation de la température interne de l'appareil.

⇒ Limite de détection : Seuil à partir duquel l'appareil est capable de déterminer une fuite, sans pour autant pouvoir la quantifier.

Test : Selon le fournisseur de l'appareil, la limite de détection est de 1,5 μm . Ce paramètre n'est pas challengé étant donné que la plus petite fuite disponible est de 2,92 μm .

⇒ Limite de quantification : Seuil à partir duquel l'appareil est capable de quantifier une fuite.

Test : Selon le fournisseur, cette limite est de 2 μm . Dans le cadre de cette validation, la limite de quantification testée et validée sera équivalente à la plus faible fuite testée, c'est-à-dire 2,92 μm .

⇒ Linéarité : Capacité de l'appareil à mettre en évidence une proportionnalité mathématique entre les résultats rendus et le débit de fuite.

Test : Chaque fuite est testée 3 fois dans chaque chambre. Les résultats obtenus sont compilés sous la forme d'un graphique représentant l'évolution de la pression en fonction du diamètre de la fuite. Afin de valider le critère de linéarité, la droite ainsi obtenue doit avoir un coefficient de régression linéaire R^2 supérieur à 0,99.

⇒ Portée : Intervalle de détection maximal, notamment concernant la limite supérieure (la limite inférieure étant déjà explorée au travers des limites de détection et de quantification).

Test : La validation de la limite inférieure est déjà réalisée via le test de limite de quantification. Pour la limite supérieure, la fuite la plus large (8,01 μm) sera testée trois fois dans chaque chambre. Le taux de non-conformité doit être de 100% pour valider la portée du test.

⇒ Robustesse : Capacité de l'appareil à mettre en évidence une fuite malgré de petites variations dans la méthode de mesure, notamment au niveau des paramètres critiques, comme le temps de mesure.

Test : Chaque fuite est testée 3 fois dans chaque chambre avec un temps de test augmenté de 10% par rapport au temps utilisé en routine, puis l'opération sera répétée avec un temps de test diminué de 10% par rapport au temps de routine. Le taux de non-conformité doit être de 100% pour valider la robustesse du test.

Une fois le protocole de validation effectué, si tous les critères d'acceptation sont remplis, la méthode de contrôle est considérée validée pour un format de flacon et peut être utilisée dans le cadre de productions commerciales.

4. Résultats

Dans cette section vont être décrit les différents lots de PMA qui ont été réalisés sur le site industriel en charge de sa production. Chaque lot sera groupé en fonction de son type, à savoir :

- ⇒ Développement
- ⇒ Technique
- ⇒ Clinique

Aucun lot de validation n'a encore été réalisé.

Chaque type de lot présente des contraintes et des objectifs différents qui seront détaillés, ainsi que les résultats obtenus et les conclusions auxquels ces derniers ont amené.

4.1. Lots de développement

Un lot de développement est produit dans des conditions adaptées à l'objectif du protocole, souvent afin de prendre en main une étape de fabrication ou tester un paramètre particulier.

Ce fut le cas pour le premier lot de PMA produit. Ce dernier a été formulé en classe D, alors que les GMP requièrent une classe C pour la formulation de solutions à filtrer (cf § 3.1 de cette thèse), et s'est arrêté après la première filtration. Aucune étape ultérieure n'a été réalisée (remplissage, sertissage, mirage, contrôle qualité, conditionnement).

Ce lot avait trois objectifs :

4.1.1. Evaluer les paramètres de formulation

La taille de lot choisie a été la taille industrielle afin de représenter au mieux le procédé de fabrication final.

Le procédé de fabrication initial était défini ainsi :

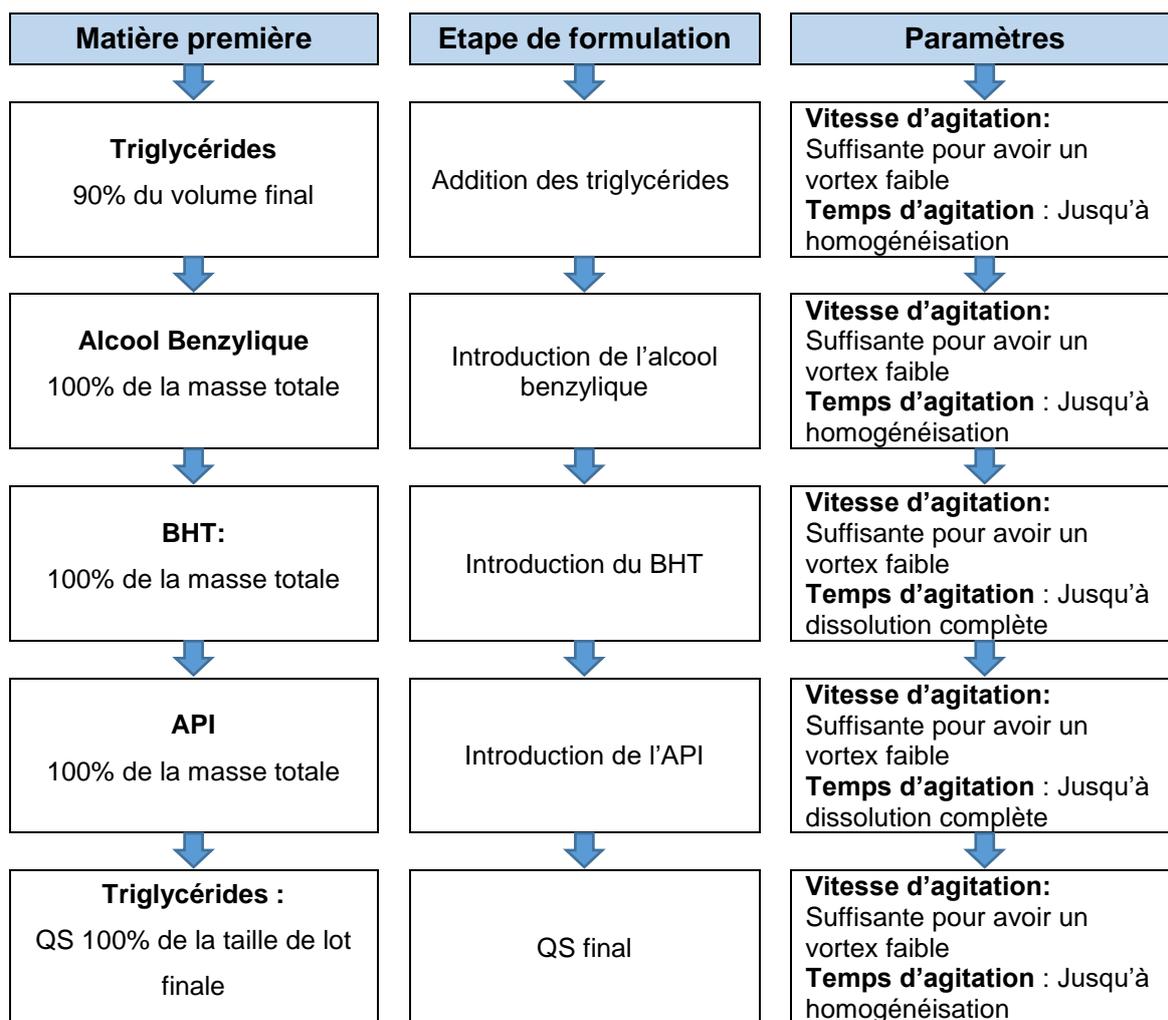


Figure 23 : Procédé de formulation du lot de développement:

Les vitesses et temps d'agitation suffisants étant à ce stade inconnus, ils devaient être déterminés durant ce lot et être appliqués sur les lots suivants.

La vitesse définie lors de ce lot a été de 100 tours/min, puisqu'elle permettait de créer un vortex suffisant pour assurer une bonne agitation sans créer d'éclaboussures.



Figure 24: Vortex créé par une agitation à 100 tours/min

Les temps d'agitation obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9: Résultats des essais de formulation

Composant introduit	Critère d'acceptation	Temps nécessaire
Triglycérides	Homogénéisation	< 1 minute
Alcool Benzylque	Homogénéisation	2 minutes
BHT	Dissolution complète	36 minutes
API	Dissolution complète	27 minutes
Triglycérides (QS final)	Homogénéisation	< 1 minute

Les triglycérides sont sous forme liquide, déjà homogène dès leur introduction.

L'alcool benzylique est un liquide très miscible dans les triglycérides. L'homogénéisation est donc très rapide.

Le BHT est sous forme de poudre, difficile à solubiliser, et a tendance à sédimenter en fond de cuve.

L'API est également sous forme de poudre. Il se solubilise plus facilement que le BHT et ne sédimente pas.

Puisque la dissolution complète de chaque composé est attendue avant de passer à l'incorporation suivante, le vrac est déjà homogène visuellement

avant le QS. Dès l'introduction du reste de triglycéride, l'homogénéité est donc observée.

Par mesure de sécurité, tous les temps d'agitation observés comme suffisants durant ce lot seront arrondis à la dizaine supérieure.

Pour le QS final, puisque l'homogénéité visuelle ne garantit pas une homogénéité de dosage, un temps de 10 minutes sera appliqué.

4.1.2. Tester la filtrabilité du vrac

Après la formulation, l'intégralité du vrac a été filtré en utilisant une membrane de la même dimension que prévue pour les lots industriels. Une pression d'azote graduelle a été mise en place pour mesurer la vitesse de filtration d'un litre de vrac en fonction de la pression appliquée.

Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10: Test de filtrabilité du vrac

Pression (bar)	Temps de filtration (sec)	Débit de filtration (L/min)
0.8	171	0.35
1.3	100	0.60
1.6	78	0.77
1.8	72	0.83

Le gradient obtenu est représenté dans le graphique suivant :

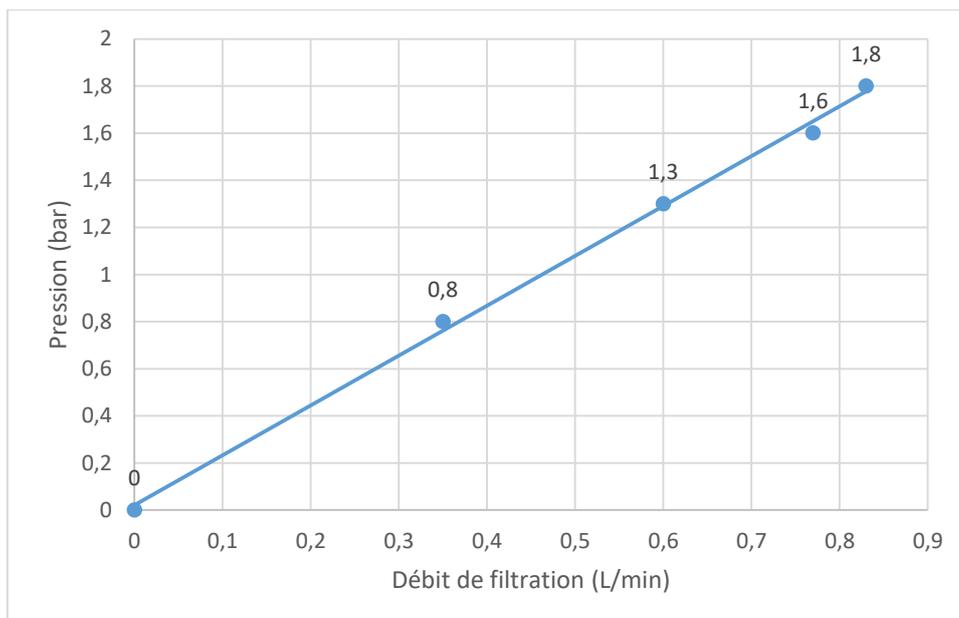


Figure 25: Débit de filtration (L/min) en fonction de la pression appliquée (bar)

Les résultats semblent démontrer une relation proportionnelle entre le débit de filtration et la pression d'azote appliqué sur le vrac.

4.1.3. Evaluer la nettoyabilité

Une inquiétude concernant ce produit, composé majoritairement d'huile, était sa nettoyabilité. La stratégie de nettoyage du site de production n'utilise que de l'eau chaude (eau purifiée et EPPI), sans détergent.

Une fois vidée, la cuve a donc été nettoyée en utilisant la procédure standard, puis des prélèvements ont été réalisés afin d'évaluer la propreté physico-chimique de la cuve.

Le contrôle choisi pour ce test a été de mesurer le Carbone Organique Total (COT). Le critère d'acceptation était d'être inférieur au critère d'acceptation de l'EPPI (<0.5 mg/L, S. Kson, Salles propres n°78).

Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11: Résultats du nettoyage de la cuve

Point de contrôle	Résultat	Critère
Blanc	0,262 mg/L	< 500 ppb
Intérieur de la cuve	0,334 mg/L	
Dôme de la cuve	0,329 mg/L	
Trou d'homme	0,392 mg/L	
Agitateur	0,333 mg/L	

Tous les résultats sont conformes. Le procédé de nettoyage à l'eau semble suffisamment efficace pour le produit PMA.

4.2. Lot Technique

Un lot technique est réalisé dans des conditions GMP, c'est-à-dire similaires en tout point aux conditions qui seraient mises en place pour un lot commercial. En revanche, les méthodes et les procédés ne sont à ce stade pas validés. Cela implique que, même si tous les résultats du lot sont conformes, il ne pourra pas être mis sur le marché.

En revanche, il peut être utilisé pour qualifier des équipements, valider des méthodes et améliorer la connaissance sur les étapes critiques.

Deux lots techniques de PMA ont été réalisés, appelés respectivement PMA01 et PMA02. Les objectifs de ces lots étaient de simuler le procédé de fabrication dans son intégralité, à l'exception du conditionnement.

Chaque étape sera décrite individuellement, avec pour chacune les enseignements tirés, les difficultés rencontrées et les solutions mises en place.

4.2.1. Formulation

Les formulations de PMA01 et PMA02 ont duré respectivement 2h05 et 2h08, prélèvements inclus. Ces durées sont relativement courtes et parfaitement compatibles avec un procédé de fabrication industriel.

Suite aux résultats du lot de développement, les paramètres de formulation ont été augmentés ou diminués afin de tester les bornes du procédé

de formulation. Des contrôles de dosage ont été faits à différents temps d'agitation pour mesurer le temps d'agitation nécessaire à obtenir une dissolution complète et homogène à chaque étape.

Les paramètres appliqués à chaque lot sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau 12: Paramètres théoriques de formulation des lots techniques

Paramètre	PMA01	PMA02	Contrôle analytique
Vitesse d'agitation	50 tours/min	150 tours/min	N/A
Temps d'agitation des triglycérides	1 min		N/A
Temps d'agitation de l'alcool benzylique	2 min		N/A
Temps d'agitation du BHT	50 min / Jusqu'à dissolution complète ⁽¹⁾		Dosage haut/milieu/bas de cuve après 30/40/50 minutes d'agitation
Temps d'agitation de l'API	40 min / Jusqu'à dissolution complète ⁽¹⁾		Dosage haut/milieu/bas de cuve après 20/30/40 minutes d'agitation
Temps d'agitation après QS	10 min / Jusqu'à dissolution complète		Dosage BHT et API haut/milieu/bas de cuve

(1) Si la dissolution visuelle complète n'est pas atteinte après le temps d'agitation indiqué, ajouter un prélèvement toutes les 10 minutes

Les temps d'agitation observés pour chaque lot ont été les suivants :

Tableau 13: Paramètres réels de formulation des lots techniques

Paramètre	PMA01	PMA02
Vitesse d'agitation	50 tours/min	150 tours/min
Temps d'agitation des triglycérides	1 min	1 min
Temps d'agitation de l'alcool benzylique	2 min	2 min
Temps d'agitation du BHT	74 min	60 min
Temps d'agitation de l'API	46 min	34 min
Temps d'agitation après QS	10 min	10 min

Le BHT se confirme comme étant le composé le plus difficile à solubiliser. De plus, on observe une relation logique entre la vitesse et le temps d'agitation : plus la vitesse est élevée, plus le temps est court.

En revanche, les temps ici sont plus longs que pour le lot de développement, même à une vitesse d'agitation plus élevée. Cela s'explique par le fait que les lots techniques ont été réalisés par du personnel de production, alors que le lot de développement a été réalisé par l'équipe projet.

Le personnel de production est plus expérimenté pour ce genre d'opération, et est donc capable d'observer plus finement la dissolution complète ou non des poudres en suspension.

Les résultats analytiques des prélèvements à chaque étape d'agitation sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 14: Résultats analytiques de dosage pendant la formulation des lots techniques

Etape		Point de prélèvement	Contrôle	PMA01	PMA02
BHT Introduction	30 min d'agitation	Haut de cuve	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	86,2	107,8
		Milieu de cuve		85,4	107,4
		Bas de cuve		87,6	107,8
	40 min d'agitation	Haut de cuve		87,2	108,2
		Milieu de cuve		106,2	107,8
		Bas de cuve		106,2	108
	50 min d'agitation	Haut de cuve		107,6	108,4
		Milieu de cuve		106,6	107,8
		Bas de cuve		107,2	107,8
	60 min d'agitation	Haut de cuve		107,2	N/A
		Milieu de cuve		106,8	
		Bas de cuve		107,6	
	70 min d'agitation	Haut de cuve		107,4	
		Milieu de cuve		107,8	
		Bas de cuve		107,4	

Etape		Point de prélèvement	Contrôle	PMA01	PMA02
Introduction de l'API	20 min d'agitation	Haut de cuve	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	Non réalisés en raison d'un problème de méthode analytique	
		Milieu de cuve			
		Bas de cuve			
	30 min d'agitation	Haut de cuve			
		Milieu de cuve			
		Bas de cuve			
	40 min d'agitation	Haut de cuve			
		Milieu de cuve			
		Bas de cuve			
QS final	10 min d'agitation	Haut de cuve	Impuretés	Non réalisés en raison d'un problème de méthode analytique	
			Dosage API		
		Milieu de cuve	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	96,8	99,2
				98,6	98,8
				99,8	99,8
Bas de cuve					

Les résultats montrent qu'à vitesse faible, il y a un risque que le BHT ne soit pas entièrement solubilisé après 40 minutes d'agitation. Pour les prochains lots, l'agitation sera donc maintenue à 100 tours/min pendant au minimum 50 minutes.

Concernant l'API, aucune donnée n'a pu être générée puisque la méthode analytique développée s'est révélée inefficace. Le critère sera donc 40 minutes d'agitation 100 tours/minutes, et des données analytiques devront être générées sur le prochain lot.

Les paramètres de formulation définis à la suite des lots techniques sont donc supérieurs aux paramètres estimés lors du lot de développement.

4.2.2. Remplissage

Durant le remplissage du premier lot technique, un phénomène de goutte a été observé. Cela signifie que du produit tombait des aiguilles en dehors des phases de remplissage. Le tapis de convoyage des flacons s'est retrouvé souillé par le produit, d'autant plus qu'il s'agit d'une solution huileuse qui est donc difficile à nettoyer.

Lors du second lot, la recette de la ligne de remplissage a été modifiée pour ajouter un rappel de goutte. A la fin de chaque cycle de remplissage, les pompe à piston provoque une faible aspiration, ce qui permet de faire remonter le produit dans l'aiguille et éviter ainsi qu'une goutte ne tombe. A la suite de cette modification, le problème de goutte n'a plus été observé.

Un test de capabilité de remplissage a été fait pour chaque lot, afin de commencer la QP de remplissage. Les résultats sont représentés dans les graphiques suivants :

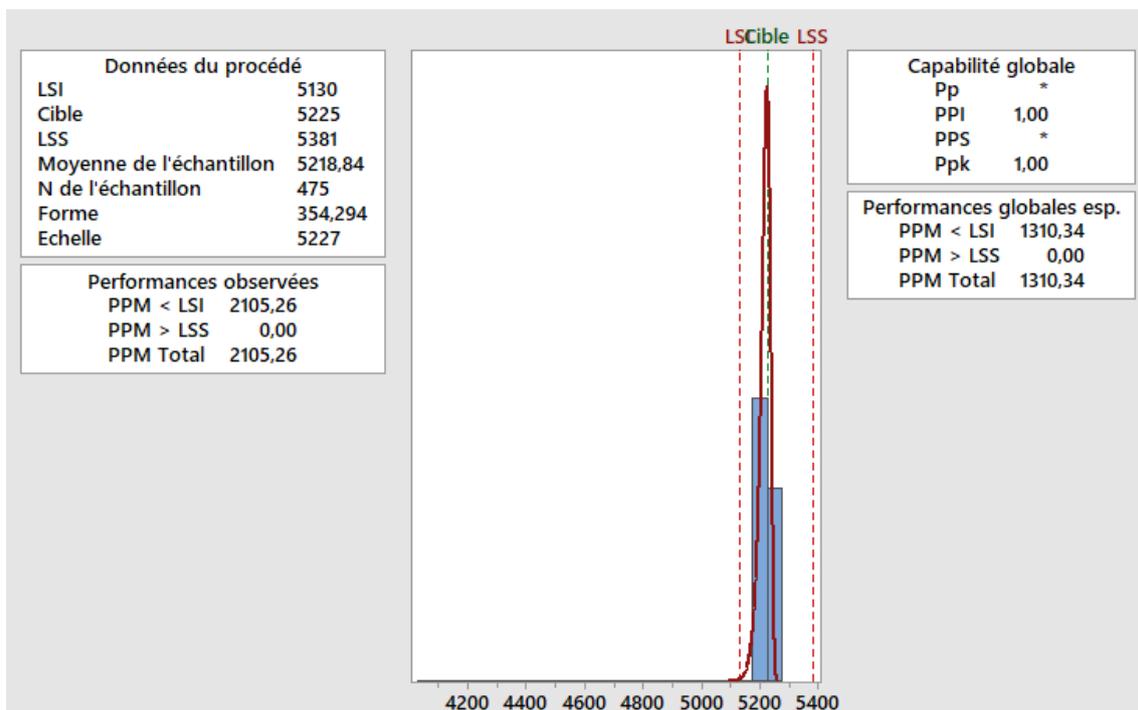


Figure 26: Graphique de capabilité de remplissage du lot PMA01

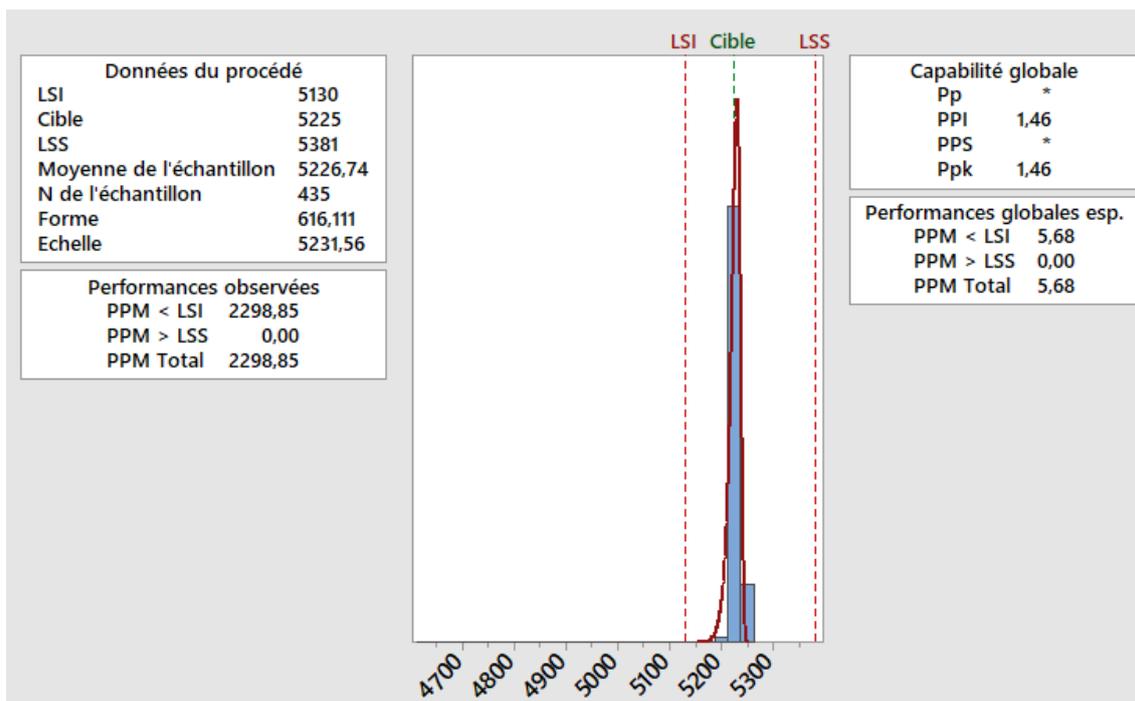


Figure 27: Graphique de capacité de remplissage du lot PMA02

Les critères d'acceptation pour un test de capabilité sont définis dans le tableaux en section §3.4.2.1:

La capabilité du lot PMA01 n'est pas satisfaisante ($ppk < 1,33$), alors que celle de PMA02 est bonne. Cette différence s'explique par l'ajout du rappel de goutte lors de PMA02 qui rend les volumes de remplissage plus robustes.

Le premier run de QP est donc non conforme. La cause a été identifiée et corrigée. Le second run de QP est conforme.

4.2.3. Sertissage

Le sertissage des lots s'est fait sans évènement particulier, en utilisant les paramètres définis lors de la QO de sertissage faite sur des flacons remplis à l'eau.

Ces deux lots ont servi en tant que runs 1 et 2 pour la QP de sertissage.

Tant que la QP n'est pas pleinement réalisée, des contrôles d'intégrité à cadence renforcée sont mis en place. Cela signifie que les contrôles d'intégrité par vacuum decay sont réalisés à une fréquence deux fois plus élevée que les contrôles faits en routine. Cela permet de couvrir le fait que le procédé ne soit pas qualifié en apportant un niveau de sécurité supplémentaire.

4.2.4. Mirage

Le mirage de PMA02 s'est fait sans anomalie.

En revanche, lors du mirage de PMA01, un taux anormalement élevé de particules a été observé, ce qui a causé l'ouverture d'une déviation critique.

Au total, 11 particules ont été vues lors du mirage de PMA01. Lors de l'investigation, une identification de ces particules a été effectuée. 8 particules ont été identifiées en tant qu'aluminium, et les 3 dernières étaient de l'alcool polyvinylique. Une investigation 5M a été faite pour déterminer d'où pouvaient venir ces particules.

Un 5M est une méthode d'investigation qui consiste à explorer différentes pistes regroupées en différentes causes probables :

- ⇒ Milieu : environnement, zone de production
- ⇒ Matière : matières premières, articles de conditionnement primaires
- ⇒ Méthode : procédures, méthodes d'analyses, mode opératoire
- ⇒ Matériel : kit de remplissage, ligne de production, laveuse, tunnel de dépyrogénéisation
- ⇒ Main d'œuvre : erreur humaine

Une investigation de ce type est le plus souvent synthétisée sous la forme d'un diagramme d'Ishikawa, également appelé diagramme « arête de poisson ».

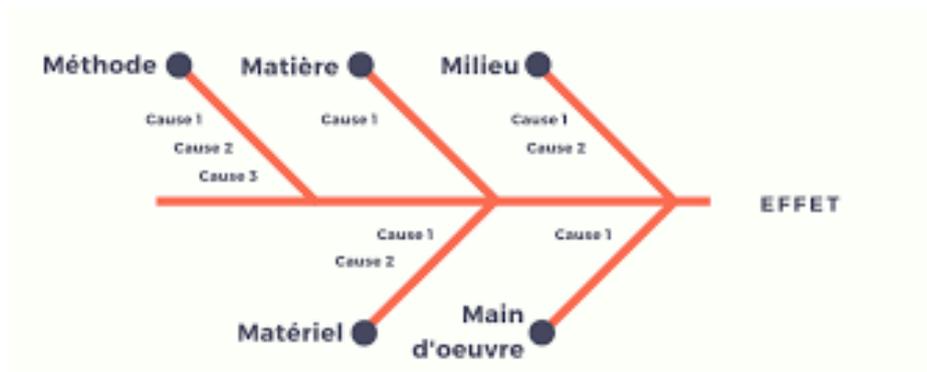


Figure 28: Diagramme d'Ishikawa

Dans le cas de PMA01, les différentes pistes ont été éliminées ainsi :

- ⇒ Méthode : les procédures sont à jour. L'identification des particules a été faite par un laboratoire externe dont les méthodes sont validées.

- ⇒ Milieu : Les flux d'air de la zone de production sont qualifiés, l'air est filtré.
- ⇒ Matériel : Aucun matériel utilisé dans le procédé de fabrication ne contient d'aluminium ou d'alcool polyvinylique.
- ⇒ Main d'œuvre : Le personnel est formé et a l'habitude de ce genre d'opération
- ⇒ Matière : les matières premières ne contiennent pas d'aluminium ou d'alcool polyvinylique. En revanche, une contamination des articles de conditionnement primaire chez le fournisseur est possible et n'est pas sous maîtrise du site de production.

La cause matière a donc été retenue, soutenue par le fait que l'alcool polyvinylique est parfois utilisé comme agent de démoulage lors de la production de bouchons.

L'investigation a donc conclu que les particules devaient venir d'une contamination externe des bouchons, qui sont en contact direct avec le produit et donc peuvent introduire des particules à l'intérieur des flacons.

Une réclamation a été ouverte chez le fournisseur. Le problème a été considéré comme ponctuel et n'était pas supposé se reproduire. Par la suite, aucune contamination de ce type n'a été rencontrée à nouveau.

4.2.5. Contrôle qualité

L'un des objectifs de ces lots était d'en apprendre plus sur le profil qualité du produit tout au long du procédé de fabrication. Des contrôles supplémentaires ont donc été réalisés.

En particulier, des dosages ont été réalisés sur les premiers flacons remplis, puis après 10, 100 et 200 flacons remplis afin d'évaluer l'effet d'adsorption du filtre. L'objectif était de confirmer que de l'API n'était pas capté par le filtre, ce qui aurait causé un sous-dosage des premiers flacons après passage par le filtre.

En plus de ces tests en début de répartition, des contrôles équivalents à l'intégralité de test libératoires, c'est-à-dire les tests servant à vérifier que chaque CQA est compris dans les intervalles d'acceptation listés dans la spécification du produit, ont été réalisés en milieu et en fin de lot. Ces tests

avaient pour but de vérifier l'homogénéité du lot tout au long du procédé de fabrication.

Enfin, des tests libératoires ont été faits sur un ensemble de flacons prélevés en début, milieu et fin de lot. Cette méthode est celle qui est appliquée pour les lots commerciaux, à l'inverse des tests supplémentaires décrits précédents qui ont été ajoutés dans le cadre des lots techniques.

L'intégralité de ces tests étaient conformes et ont démontré que le procédé de fabrication était maîtrisé d'un point de vue de qualité du produit.

A ce stade, le procédé n'est toutefois pas considéré comme validé, puis que les lots PMA01 et PMA02 ne sont pas des lots de validation.

4.2.6. Décision de libération des lots

Quoiqu'il arrive, les lots PMA01 et PMA02 n'étaient pas destinés à être libérés ni utilisés. Avant même la production, il était établi que les unités produites ne pourraient servir qu'à valider des méthodes ou réaliser des essais.

Toutefois, au vu du déroulement des fabrications et des résultats obtenus, le lot PMA02 aurait pu être libéré si le procédé de fabrication était à ce stade validé.

En revanche, le lot PMA01 aurait probablement été refusé en raison de la contamination particulière observée au mirage.

4.3. Lot Clinique

Un lot clinique est un lot destiné à être utilisé dans le cadre d'un essai clinique, pour démontrer l'efficacité du médicament en comparaison avec un placebo.

Les unités produites dans ce cadre ont donc pour objectif, à l'inverse des lots techniques, d'être injectés à des patients volontaires. Toutes les précautions qualité doivent donc être prises pour s'assurer, même si le procédé n'est à ce stade pas validé, que la sécurité des patients recevant le traitement ne sera pas mise en jeu.

Pour cela, le lot PMA03 a été produit dans des conditions GMP, avec un plan de prélèvement renforcé à toutes les étapes de production.

L'annexe 13 des GMP, dédiée aux médicaments expérimentaux, stipule que « Il n'est pas attendu que les procédés de fabrication des médicaments expérimentaux soient validés de façon aussi étendue que dans la production de routine mais les locaux et les équipements doivent être qualifiés. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché. » (GMP Annexe 13, §17).

Ce lot a donc également été utilisé pour finir les activités de qualification engagées et ainsi avoir des équipements qualifiés pour la libération du lot clinique. La validation de filtration, comme précédemment décrite dans cette thèse, a été validée au préalable.

4.3.1. Formulation

Les paramètres de formulation ont été définis suite à l'expérience accumulée lors des lots techniques et de développement, comme recommandé par le §16 de l'annexe 13 des GMP.

Pour le lot PMA03, les paramètres de formulation ont été les suivants :

Tableau 15: Paramètres réels de formulation pour le lot PMA03

Paramètre	PMA03
Vitesse d'agitation	100 tours/min
Temps d'agitation des triglycérides	1 min
Temps d'agitation de l'alcool benzylique	2 min
Temps d'agitation du BHT	50 min
Temps d'agitation de l'API	50 min
Temps d'agitation après QS	10 min

La vitesse d'agitation a été fixée à 100 tours/min, qui a été démontrée suffisante lors du lot de développement pour assurer la complète dissolution de chaque composant.

Le temps d'agitation du BHT a été fixée à 50 minutes, puisque le lot PMA01 a montré qu'après ce temps à 50 tours/min le dosage en BHT était conforme et homogène à tout endroit de la cuve. En conservant ce temps à une vitesse d'agitation supérieure, le niveau de confiance est suffisant.

Pour l'API, le temps a été fixé à 50 minutes puisqu'il a été observé durant PMA01 qu'il fallait 46 minutes à 50 tours/min pour observer une dissolution complète. En l'absence de donnée analytique pour appuyer ce résultat, le temps d'agitation et la vitesse d'agitation ont été augmentés.

Comme pour les lots techniques, et afin de s'assurer de la qualité du lot clinique en vue de son utilisation, des dosages ont été réalisés en haut, milieu et bas de cuve à la fin de l'étape de formulation. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 16: Résultats analytiques après formulation du lot PMA03

Point de prélèvement	Contrôle	Résultats
Haut de cuve	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	38.4 %
	Impuretés [< 1.0% par impureté <3.0% d'impuretés totales]	< 0.2 % < 0.2 %
	Dosage d'alcool benzylique [90,0 – 100,0%]	98.3 %
	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	98.4 %
Milieu de cuve	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	80.5 %
	Impuretés [< 1.0% par impureté <3.0% d'impuretés totales]	< 0.2 % < 0.2 %
	Dosage d'alcool benzylique [90,0 – 100,0%]	81.7 %
	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	81.8 %
Bas de cuve	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	0.389 g/100mL 97.3 %
	Impuretés [< 1.0% par impureté <3.0% d'impuretés totales]	< 0.2 % < 0.2 %
	Dosage d'alcool benzylique [90,0 – 100,0%]	40.0 %
	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	39.3 %

La non-conformité des résultats a conduit à une investigation approfondie. Pour l'alcool benzylique et l'API, il s'agissait des premiers résultats analytiques enregistrés. En revanche, pour le BHT, les lots techniques ont démontré que les paramètres d'agitation appliqués sont théoriquement suffisants. Les sous-dosages observés en bas et milieu de cuve ne sont donc pas cohérents.

Cette observation a dirigé l'investigation vers une dégradation du produit lors du prélèvement. De plus, de nombreux facteurs vont dans ce sens :

- ⇒ Les prélèvements n'ont pas été inertés à l'azote, et le produit est sensible à l'oxygène.
- ⇒ Les prélèvements ont été collectés dans des pots en polyéthylène, et les analyses ont été effectuées plus de 50 jours après les prélèvements. Hors, aucune analyse de stabilité n'a été faite avec le produit en contact avec du polyéthylène. De plus, les triglycérides utilisés sont connus pour ne pas être compatibles avec de nombreux plastiques.
- ⇒ Tous les contrôles effectués sur le produit fini, c'est-à-dire après répartition et stockés dans des flacons en verre, sont conformes.

L'investigation a donc conclu que le vrac était initialement conforme, mais s'est dégradé après prélèvement, au contact du pot de prélèvement, ce qui a faussé les résultats.

4.3.2. Remplissage

Le remplissage de PMA03 a fait office de troisième run de QP pour la ligne de remplissage. Les paramètres de remplissage utilisés ont été les mêmes que pour PMA02. Aucun phénomène de goutte n'a été observé.

Une étude de capacité des volumes remplis a été faite, dont les résultats sont présentés ci-dessous :

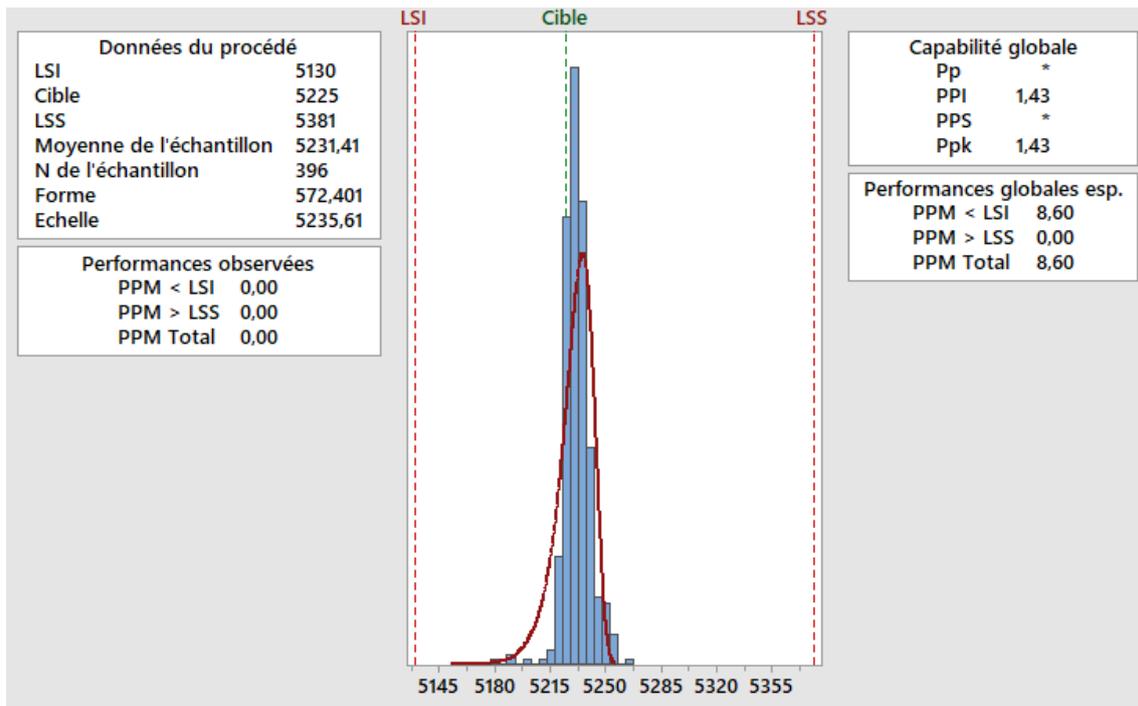


Figure 29: Résultats de capabilité de remplissage pour PMA03

La capabilité est bonne d'après les critères d'acceptation définis (voir §3.4.2.1). Le troisième run de QP de remplissage est considéré conforme.

En parallèle, puisque le lot clinique est destiné à être injecté, des tests de volume extractible ont été faits. Là où la capabilité de remplissage permet de s'assurer qu'un volume suffisant de produit est rempli dans le flacon, le test de volume extractible vérifie que ce volume rempli est suffisant pour récupérer à l'aide d'une aiguille un volume de produit coïncidant avec le volume à injecter au patient pour respecter la posologie du médicament.

Ce test se fait en pesant un flacon plein, puis en récupérer le maximum de volume possible à l'aide d'une seringue, puis de peser le flacon vidé. La différence de masse pesée permettra, en prenant en compte la densité du produit, de calculer le volume extrait du flacon à l'aide de la seringue.

Les résultats sont les suivants :

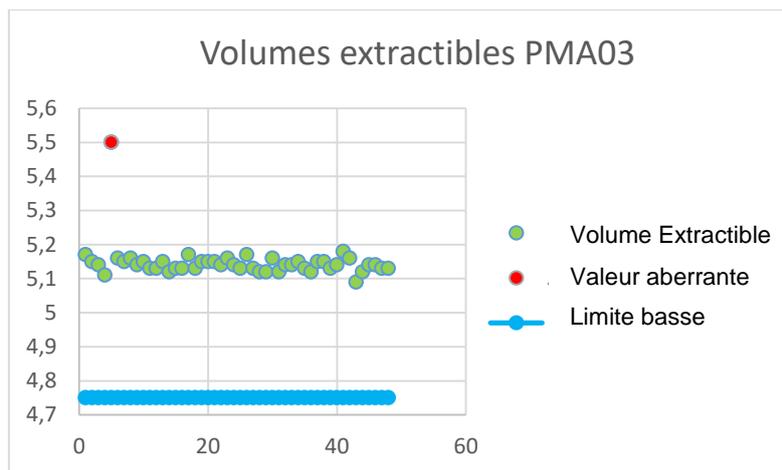


Figure 30: Résultat du test de volumes extractibles

Toutes les valeurs sont conformes par rapport à la limite basse. En revanche, une valeur est aberrante. Cette valeur n'est pas considérée, puisque :

- ⇒ Il n'y a pas de limite supérieure
- ⇒ La masse la plus haute mesurée lors des pesées en ligne est de 5,232g, et la limite supérieure de remplissage est de 5,381g. La valeur de 5,5g est donc probablement due à une erreur de manipulation.

Au final, le test de volume extractible est considéré comme conforme.

4.3.3. Sertissage

A l'image de PMA01 et PMA02, le sertissage de PMA03 n'a pas rencontré d'incident particulier. Tous les contrôles d'intégrité sont conformes, ce qui a permis de valider le troisième et dernier run de QP de sertissage.

En revanche, pour les lots précédents, la capsule de sertissage était marquée à l'encre pour indiquer le numéro de lot. Pour un lot clinique, cette opération n'est pas possible étant donné que les unités produites ne doivent pas être différenciables du placebo lorsque le praticien s'en servira. Les capsules de PMA03 n'ont donc pas été marquées.

4.3.4. Mirage

L'habilitation des opérateurs de mirage a été réalisée avant la production de PMA03. Pour ce faire, un kit de flacons comportant des unités

volontairement défectueuses a été créé. Afin d'être habilité, les opérateurs doivent détecter les unités défectueuses et les catégoriser selon le bon défaut.

Cette étape a mis en évidence que certains défauts, notamment les particules, n'étaient pas détectés avec une PoD suffisante selon l'USP <1790>. Etant donné que PMA est une solution huileuse, les particules sont moins facilement mises en mouvement que dans une solution aqueuse. Or, l'USP <1790> établit que les particules sont visibles justement lorsqu'elles sont mises en mouvement (USP <1790>, §5.1).

Afin de garantir un niveau de confiance suffisant dans le procédé de détection d'unités défectueuses, un contrôle destructif a été ajouté afin de compléter le contrôle visuel. Une quantité définie d'unités produites est filtrée sur une membrane, qui sera ensuite observée au microscope pour rechercher des contaminations étrangères de type particulaire.

Le fait d'ajouter un contrôle supplémentaire lorsque la capacité de détection de défaut est limitée par la nature du produit ou du contenant est décrit dans l'introduction de l'USP <790>. L'USP <1790> quant à elle schématise le procédé d'inspection visuelle en incluant un potentiel contrôle additionnel :

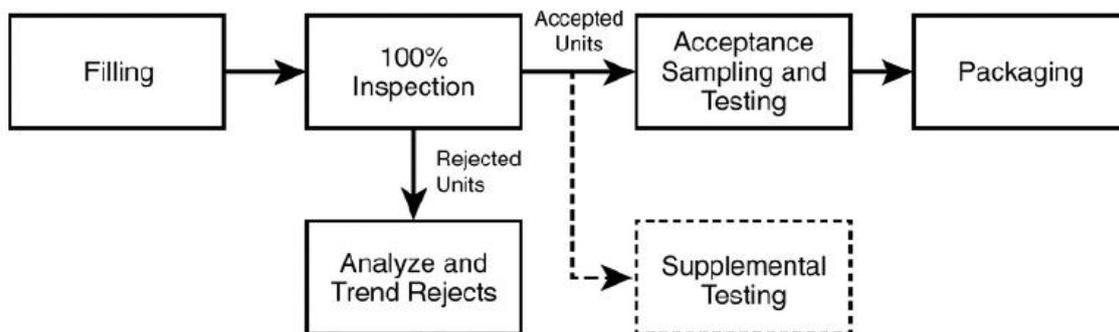


Figure 31: Schéma du processus d'inspection visuelle selon l'USP <1790>

La quantité à analyser selon le contrôle destructif a été fixée à 20 unités. Si une particule est observée sur ces 20 unités, 60 supplémentaires seront analysées et le test sera conforme uniquement si moins de deux particules sont retrouvées sur les 80 unités testées.

Lors du mirage à 100% du lot PMA03, 2 flacons comportant des particules ont été détectés. Après identification, ces particules ont été catégorisées comme provenant de lingettes utilisées en production.

Ces lingettes ne sont pas spécifiques au produit PMA et servent à toutes sortes d'opérations en classe A et B, par exemple désinfecter avec de l'alcool les poignées des carters de la ligne après ouverture.

Les lingettes utilisées jusqu'alors n'étaient pas aparticulaires. Une action corrective a été mise en place pour éviter que ce problème ne se reproduise : dans les 6 mois suivants, les articles précédemment utilisés ont été remplacés par des lingettes spécifiquement prévues pour ne pas relarguer de particules.

Le contrôle statistique renforcé qui a suivi et le contrôle destructif par filtration ont été conformes, avec 0 défaut retrouvé. Cela a permis de conclure que toutes les unités potentiellement défectueuses ont été retirées à l'étape de mirage à 100%, et donc que les unités restantes sont conformes.

4.3.5. Contrôle qualité

Afin de s'assurer de la qualité du lot et de sa sécurité d'emploi, un plan de d'échantillonnage renforcé a été défini en plus des contrôles déjà réalisés lors de la formulation (voir §4.3.1) :

Tableau 17: Plan d'échantillonnage de PMA03

Etape du procédé		Contrôle
Remplissage	Début de remplissage	Test d'intégrité du filtre
		Dosage API
		Dosage impuretés
		Dosage BHT
		Dosage alcool benzylique
		Coloration de la solution
		Stérilité
		Dosage endotoxines
	Milieu de remplissage	Dosage API
		Dosage impuretés
		Dosage BHT
		Dosage alcool benzylique
		Coloration de la solution
		Stérilité
		Dosage endotoxines
		Biocharge avant filtre stérilisant
	Fin de remplissage	Dosage API
		Dosage impuretés
		Dosage BHT
		Dosage Alcool benzylique
		Coloration de la solution
		Stérilité
		Dosage Endotoxines

Sertissage		Test d'intégrité du filtre
	Pendant le sertissage	Contrôle visuel du sertissage
		Vacuum decay

Les résultats de chaque test sont synthétisés dans le tableau suivant :

Tableau 18: Résultats analytiques du lot clinique

Etape de fabrication	Contrôle	Résultat
Début de remplissage	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	97,5%
	Impuretés [< 1.0% par impureté <3.0% d'impuretés totales]	< 0.2 % < 0.2 %
	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	100,2%
	Dosage d'alcool benzylique [90,0 – 100,0%]	100,0%
	Coloration de la solution	Conforme
	Dosage endotoxines	Conforme
	Stérilité	Conforme
Milieu de remplissage	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	98,8%
	Impuretés [< 1.0% par impureté <3.0% d'impuretés totales]	< 0.2 % < 0.2 %
	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	100,0%
	Dosage d'alcool benzylique [90,0 – 100,0%]	100,0%
	Coloration de la solution	Conforme
	Dosage endotoxines	Conforme
	Stérilité	Conforme
Fin de remplissage	Biocharge avant filtre stérilisant	Conforme
	Dosage d'API [95,0 – 105,0 %]	98,3%
	Impuretés [< 1.0% par impureté <3.0% d'impuretés totales]	< 0.2 % < 0.2 %
	Dosage BHT [90,0 – 100,0%]	100,0%
	Dosage d'alcool benzylique [90,0 – 100,0%]	100,0%

	Coloration de la solution	Conforme
	Dosage endotoxines	Conforme
	Stérilité	Conforme
	Test d'intégrité du filtre stérilisant	Conforme
Pendant le sertissage	Contrôle visuel du sertissage	0 défaut
	Vacuum decay	Conforme à 100%

Tous les résultats des tests effectués sur produit semi-fini sont conformes et proches de la cible. En l'absence de validation, ce plan de contrôle renforcé permet toutefois d'avoir un niveau de confiance élevé dans la qualité du lot produit.

4.3.6. Décision de libération des lots

A l'exception des tests réalisés lors de la formulation, tous les résultats obtenus au cours du lot PMA03 sont conformes.

L'investigation suite aux résultats non conformes a conclu que le produit s'était dégradé après prélèvement, mais les résultats sur les flacons remplis ont démontré que le produit destiné à être injecté respectait tous les critères de qualité et de sécurité attendus.

L'utilisation du lot PMA03 dans le cadre d'un essai clinique a été acceptée.

5. Discussion

Le développement du procédé de fabrication du médicament PMA peut être considéré comme un succès, puisque l'objectif majeur a abouti : réussir à produire un lot pour initier les essais cliniques.

Malgré tout, plusieurs pistes d'amélioration restent ouvertes :

- 1) Il est important d'identifier la cause de la dégradation des prélèvements. Pour cela, un lot de développement va être produit afin de confirmer que l'utilisation de pots en plastique détériore le vrac. Pour cela, des tests de dosage seront effectués à la fois sur du vrac prélevé en pots plastiques et sur du vrac prélevé en pot en verre. Les résultats attendus sont que les tests faits sur le vrac stocké en pot plastique soient non conformes et que les tests faits sur le vrac stocké en pots en verre soient conformes.
- 2) L'inspection visuelle a été identifiée comme une étape difficile due à la faible PoD des particules. Le test destructif ajouté pour combler cette faible détection sera validé pour démontrer son efficacité et le contrôle statistique des prochains lots sera renforcé
- 3) La validation du vacuum decay ne couvre actuellement que le format de flacon utilisé pour PMA. Un rationnel sera rédigé pour définir les formats de flacon « worst case » utilisés sur la ligne. En validant les formats « worst case », c'est-à-dire d'une part le format de flacon le plus petit, et d'autre part le format le plus volumineux, tous les formats de flacons passant sur la sertisseuse seront couverts par la validation.
- 4) L'essai clinique doit être concluant, et le procédé doit être validé dans le cadre de lots de validation avant de pouvoir être commercialisé à grande échelle.
- 5) Le nettoyage a été démontré comme suffisamment efficace, mais il doit être validé sur 3 lots consécutifs. Cette activité fera partie des objectifs des lots de validation à venir.

Une fois tous ces objectifs atteints, le produit PMA pourra être produit en routine, avec des contrôles réduits par rapport à ce qui a été appliqué sur les lots décrits dans cette thèse.

6. Conclusion

L'industrialisation d'un procédé de fabrication de médicament est long, coûteux, et dépendant des spécificités techniques de chaque produit. Il s'agit toujours d'une prise de risque pour l'industriel.

Dans le cas de PMA, bien que les premiers résultats soient prometteurs, l'arrivée en production de routine n'est pas acquise. De nombreux jalons restent à franchir, notamment la validation du procédé et le dépôt réglementaire du dossier.

Cette prise de risque est un mal nécessaire, à la fois pour le développement des sites de production industriels de médicament et pour l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements pour les patients.

Le niveau élevé de contraintes qualité, qui ne se retrouve dans quasiment aucune autre filière industrielle, est motivé par l'objectif constant de proposer au patient un traitement qui soit à la fois efficace, et avec un risque acceptable au vu du bénéfice que le traitement propose.

Bibliographie

Code de la Santé Publique (2022), 5^e partie Livre Premier : Dispositions générales relatives aux médicaments, article L5111-1.

Callewaert R, La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphère contrôlée : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables, PharmD, Rouen, 2015.

David F. Driscoll (2017), Pharmaceutical and Clinical Aspects of Lipid Injectable Emulsions, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 41, 125 – 134.

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §2.3 (P4).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.10 (P22).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.30 (P25).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.34 (P26).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.36 (P26).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.79 (P31).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.80 (P32).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 1, §8.123 (P39).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 13, §17 (P7).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 15, §3.11 (P4).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 15, §3.13 (P5).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 15, §5.3 (P6).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 15, §5.19/5.20 (P7).

European Commission, (2022), The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Eudralex Volume 4 Annex 15, §10.6; 10.7; 10.15; 10.12 (P12).

Food and Drug Administration (2014), Visual inspection of injections, United States Pharmacopeia <790>, §INTRODUCTION.

Food and Drug Administration (2014), Visual inspection of injections, United States Pharmacopeia <790>, §INSPECTION PROCEDURE.

Food and Drug Administration (2015), Visual inspection of injections, United States Pharmacopeia <1790>, §2.1 (P2).

Food and Drug Administration (2015), Visual inspection of injections, United States Pharmacopeia <1790>, §3.1 (P3).

Food and Drug Administration (2015), Visual inspection of injections, United States Pharmacopeia <1790>, §5.1 (P9).

Food and Drug Administration (2016), Package Integrity Evaluation – Sterile Products, United States Pharmacopeia <1207>, §5 (P2-3).

Food and Drug Administration (2015), Package Integrity Testing in the Product Cycle Life – Test Method Selection and Validation, United States Pharmacopeia <1207.1>, §4.2 (P5-6).

Food and Drug Administration (2015), Package Integrity Leak Test Technologies, United States Pharmacopeia <1207.2>, §2 (P5-9).

Jenke D, Carlson T (2014), A compilation of safety impact information for extractables associated with materials used in pharmaceutical packaging, delivery, administration, and manufacturing systems. *PDA J Pharm Sci Technol.* Sep-Oct;68(5):407-55.

Roman Mathaes, Hanns-Christian Mahler, Jean-Pierre Buettiker, Holger Roehl, Philippe Lam et al, (2015), The pharmaceutical vial capping process: Container closure systems, 5 capping equipment, regulatory framework, and seal quality tests, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutic.*

Organisation Internationale de Normalisation (2000), Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs, Norme Française ISO 2859-1.

Ove Svendsen (1983), Local Muscle Damage and Oily Vehicles: A Study on Local Reactions in Rabbits after Intramuscular Injection of Neuroleptic Drugs in Aqueous or Oily Vehicles, *Acta pharmacol. et toxicol.*, 52, 298-304.

Parlement et Conseil Européen (2011), Journal officiel de l'Union Européenne, Directive 2011/62/UE.

S. Kson, Les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique, Salles propres n°78, <http://sallespropres.fr/Archives-article/Fiche/954/Les-exigences-des-differentes-pharmacopees-en-matiere-d-eau-pharmaceutique>, consulté le 11 janvier 2023

Wageeh A.Yehye, Noorsaadah Abdul Rahman, Azhar Ariffin, Sharifah Bee Abd Hamid, Abeer A Alhadi et al (2015), Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review, *European Journal of Medicine Chemistry*, 101, 295 – 312.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



WIEL Florian

Industrialisation d'un procédé de remplissage aseptique appliquée à un médicament intramusculaire huileux

Th. D. Pharm., Rouen, 2023, 95 p.

RESUME

Avant de produire à grande échelle un médicament et de le mettre sur le marché, un industriel doit réussir à démontrer son innocuité et son efficacité. Ces deux aspects sont primordiaux et souvent décrits sous le terme de balance bénéfice/risque.

Pour ce faire, plusieurs années de développement et des millions d'euros d'investissement sont nécessaires. Chaque caractéristique du médicament doit être étudiée, évaluée et testée.

Chaque forme galénique présente des spécificités, mais la forme injectable reste globalement reconnue comme la plus difficile à maîtriser en raison de la nécessité d'être stérile, apyrogène et aparticulaire. Ces trois caractéristiques ajoutent des contraintes qui vont diriger l'intégralité de la conception du procédé de fabrication ainsi que les tests analytiques associés.

Cette thèse décrit toutes les étapes depuis les premiers essais de fabrication à taille industrielle jusqu'à la production d'un médicament pouvant être injecté à des patients malades dans le cadre d'un essai clinique, en explorant de manière progressive toutes les contraintes rencontrées et les moyens mis en œuvre pour les surmonter.

MOTS CLES : Industrialisation – Aseptique – Injectable — Validation de procédé – Essais cliniques

JURY

Président : Mr VERITE Philippe, Directeur filière Industrie de la faculté de pharmacie de Rouen

Directeur : PROST Ludovic, Docteur en pharmacie

Membres : Mr SKIBA Mohamed, Maître de conférences

DATE DE SOUTENANCE : 09 mai 2023