

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Les excipients au sein du développement pharmaceutique

--

Excipients in pharmaceutical development

Solène DANIEL |

Née le 11 novembre 1990 à ANGERS
(49)

Sous la direction de Mme M.C. VENIER-JULIENNE |

Membres du jury

Mr Denis SERAPHIN	Président
Mme Marie-Claire VENIER-JULIENNE	Directeur
Mme Emilie ROGER	Membre
Mme Binta BARRY	Membre



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

Soutenue publiquement le :
21 décembre 2023

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Solène DANIEL,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 30/11/2023

REMERCIEMENTS

À M SÉRAPHIN,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

À Mme VENIER-JULIENNE,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ma thèse. Soyez assurée de mon profond respect. Merci de m'avoir tendu la main lorsque j'en avais le plus besoin, pour tous vos conseils, vos relectures attentives et vos encouragements qui ont été essentiels dans mon parcours. C'est grâce à vous si je vais avoir la chance de rejoindre le beau métier de pharmacien d'officine.

Je remercie Mme Emilie ROGER d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de lire ma thèse.

Je remercie Mme Binta BARRY d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de m'avoir toujours soutenue, d'être ma meilleure collègue de Master 2 à Lille, d'être si inspirante dans la façon de mener sa carrière et sa vie personnelle. Ton intelligence et ton courage sont infinis.

A mes grands-parents des Vosges, cette thèse est pour vous qui avez abrités mes révisions, mes doutes, mes joies, mes peines pendant toutes ces années d'études et qui me comprenez d'un seul regard encore aujourd'hui.

A ma mère, ma meilleure alliée pendant toutes ces années, tu as toujours été à mes côtés pour relire, corriger, conseiller mon parcours. Tu m'as donné confiance en moi à chaque instant et tu étais là quand j'en avais le plus besoin, jusqu'à cette dernière ligne droite. Cela n'a pas toujours été facile mais je suis heureuse aujourd'hui d'être pharmacienne comme toi, tu es un modèle personnel et professionnel si inspirant.

A mon père, qui m'a transmis le goût des autres et l'amour des relations humaines. Ces qualités vont m'être précieuses au comptoir pour accueillir chaque patient avec bienveillance.

A ma sœur et à mon frère, à notre fratrie magnifique, à nos différences et à notre complicité. Quelle chance d'être tombée sur vous 2 à la grande loterie des frères et sœurs.

A mes collègues de chez Roquette Frères, qui m'ont accompagnée lors de cette première expérience professionnelle si riche et si extraordinaire. La force de cette entreprise ce sont les « gens du Nord » qui la font vivre. A Elham, Elisabeth, Anne, Aude, Marion, Rachid, Mathilde, Jennifer et surtout Cécile, qui en si peu de temps nous a tous donné l'exemple de ce que c'est qu'être un bon manager d'équipe, je n'oublierais pas tout ce que tu as fait pour la jeune professionnelle enthousiaste et idéaliste que j'étais.

A Marine, Karine, Albanne et Fanfan mes amours de la faculté d'Angers, gardons notre lien, encore, toujours.

A mes amis de la promo de Master 2 Affaires réglementaires, Guillemette, Margot, Audrey, Mathilde, Clémence, Cécile, Aurélien, je m'oriente vers l'officine mais je resterai toujours pharmacienne affaires réglementaires avant tout, votre amitié m'est précieuse.

A toute ma famille, à la grande simplicité de nos relations, preuve que la famille c'est pas toujours compliqué. Et surtout à ma marraine Sophie, ma bonne fée, qui veille sur moi, depuis toujours.

A l'amour de ma vie, Théo, qui me respecte, m'aime et me soutient chaque jour, n'est jamais fatigué de m'écouter me questionner, me remettre en question, m'enchanter. Qui valorise ma personnalité et me fait sentir unique. A toutes nos discussions passées, d'aujourd'hui et de demain.

A ma fille, Matilda, qui m'enseigne à ne pas sacrifier l'essentiel, l'important, au profit de l'urgent et du superflu. Devenir ta maman m'apporte beaucoup de sagesse. On sera toujours là pour toi quand tu en as besoin. Tu es une merveille ma loulotte, je t'aime.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine

MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
-------------	--	----------

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST/MAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	INDUSTRIE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

ATER

HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO- CHIMIQUE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
PIRAUX Arthur	PRATIQUE OFFICINALE	Pharmacie

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie

Table des matières

Introduction	1
Partie I –La qualité du médicament.....	3
1. L’environnement réglementaire de la mise sur le marché d’un médicament	4
1.1. Le cycle de vie du médicament	4
1.2. Les instances réglementaires du médicament	6
1.2.1. L’agence de santé française : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) 6	
1.2.2. L’agence de santé européenne : <i>European Medicines Agency</i> (EMA)	6
1.2.3. L’agence de santé américaine : <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)	6
1.2.4. Le conseil international pour l’harmonisation : <i>International Council for Harmonization</i> (ICH)	7
2. Les fondations de la qualité du médicament.....	8
2.1. La qualité des composants et la formulation du médicament : les pharmacopées	8
2.2. Le procédé de fabrication : les bonnes pratiques de fabrication des médicaments	9
3. Le système qualité pharmaceutique	10
3.1. Historique.....	10
3.1.1. ICH Q8 – Le développement pharmaceutique	11
3.1.2. ICH Q9 – La gestion du risque de la qualité.....	11
3.1.3. ICH Q10 – Le système qualité pharmaceutique	11
3.2. Un élément essentiel du système qualité pharmaceutique : le concept de <i>Quality by Design</i>	12
3.2.1. Définition de l’approche <i>Quality by Design</i>	12
3.2.2. Description de la méthodologie <i>Quality by Design</i>	13
a) Première étape : déterminer le profil qualité cible du produit : <i>QTPP</i>	13
b) Deuxième étape : déterminer les attributs qualité critiques : <i>CQAs</i>	14
c) Troisième étape : déterminer les attributs qualité des matières premières et du procédé de fabrication qui impactent les <i>CQAs</i> de façon critique	15
Conception de la formulation et identification des <i>MA</i> s (<i>Material Attributes</i>).....	15
Conception du procédé de fabrication et identification des <i>PP</i> s (<i>Process Parameters</i>)	15
L’évaluation du risque et classification des paramètres critiques : <i>Critical MA</i> s et des <i>Critical PP</i> s	17
Les plans d’expériences (<i>Design of Experiments : DoE</i>)	18
d) Création du <i>Design Space</i>	20
e) Mise en place de la stratégie de contrôle	22
f) Les éléments du <i>QbD</i> dans le dossier d’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	25
Partie II – L’environnement réglementaire des excipients pharmaceutiques.....	27

4.	La particularité des fabricants d'excipients et l'importance des associations professionnelles	28
4.1.	Les fabricants d'excipients	28
4.2.	L'importance des associations professionnelles	29
4.2.1.	L'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)	29
5.	L'environnement réglementaire des excipients.....	31
5.1.	Le contrôle qualité des excipients : les pharmacopées	31
5.1.1.	Les monographies individuelles des pharmacopées.....	31
5.1.2.	Les exigences supplémentaires des chapitres généraux des pharmacopées	31
a)	La fonction de l'excipient dans le médicament.....	32
b)	Les travaux d'harmonisation des pharmacopées	34
5.2.	Les bonnes pratiques de fabrication de l'excipient.....	35
5.2.1.	Les directives pharmaceutiques européennes impactant le secteur des excipients	36
a)	La prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés : la directive 2011/62/CE	36
b)	L'évaluation formalisée du risque lié à la détermination des BPF appropriées pour les excipients : la directive du 19 mars 2015 (2015/C 95/02)	37
c)	La déclaration Matières Premières à Usage Pharmaceutique (déclaration MPUP) de l'ANSM	38
d)	Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des Excipients	38
5.2.2.	La doctrine de l'ANSM sur les BPF des excipients.....	39
5.3.	Informations sur les excipients à mentionner sur l'étiquetage et la notice des médicaments	40
5.4.	La base de données FDA.....	41
5.5.	Les dossiers réglementaires des excipients	42
5.5.1.	Le système européen proposé par la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM)	43
6.	Cas des « Excipient Master File » (EMF) en Europe.....	44
6.1.1.	Le système américain proposé par la FDA	45
6.1.2.	Le système chinois	46
7.	Les contrats qualité : Quality Agreement (QA)	48
Partie III - Les excipients dans le développement pharmaceutique <i>Quality by Design</i>		49
1.	La variabilité des excipients	50
1.1.	La composition des excipients	50
1.2.	La fonctionnalité des excipients.....	51
1.3.	La variabilité des excipients.....	51
1.4.	La notion de grade	53

2. L'approche QbD appliquée aux excipients	55
2.1. L'incorporation des excipients dans la formulation	55
2.1.1. Choix des excipients	55
2.1.2. Conception de la formulation et du procédé de fabrication du médicament.....	56
2.1.3. Evaluation du risque lié aux excipients.....	56
2.1.4. Plans d'expériences	57
2.1.5. <i>Design space</i> et stratégie de contrôle	58
2.2. Minimisation du risque qualité liés aux excipients : aperçu des outils disponibles	59
2.2.1. Les données inconnues et les incertitudes.....	59
2.2.2. La considération de la complexité des excipients et des procédés de fabrication des médicaments	61
2.2.3. La Maîtrise Statistique des Processus (MSP) : un outil pour déterminer la capacité d'un procédé de fabrication à faire face aux variations	62
2.2.4. Les états de transition critique spécifiques aux médicaments.....	64
2.2.5. Le phénomène de dérive du produit, du procédé, de l'excipient	65
2.2.6. La classification de la criticité des excipients	66
2.2.7. Les attributs qualité critiques des excipients (<i>CMAs : Critical Material Attributes</i>).....	67
2.2.8. Les avantages de <i>QbD</i> appliqué aux excipients au cours du cycle de vie du médicament	69
2.2.9. Transposition industrielle : du développement pharmaceutique à la fabrication et à la mise sur le marché	70
3. Un atout majeur du QbD : la communication entre les utilisateurs et les fournisseurs d'excipients	71
3.1. La culture pharmaceutique des fournisseurs d'excipients	71
3.2. Evolution de la relation entre fabricants et fournisseurs	72
3.2.1. Le partage d'information	72
3.2.2. Les échantillons du <i>QbD</i>	75
3.2.3. Avantages du support client <i>QbD</i>	76
Conclusion.....	77
Bibliographie	80
Table des figures	85
Table des tableaux.....	86
Annexes	87
RÉSUMÉ - Solène DANIEL.....	1

Liste des abréviations

AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
BCD	Betacyclodextrine
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CEP	Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne
CD	Cyclodextrines
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChP	Pharmacopée chinoise
CLF	Caractéristiques Liées à la Fonctionnalité
CMA	Critical Material Attribute
CMC	Concentration Micellaire Critique
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
CTD	Common Technical Document
DMF	Drug Master File
DoE	Design of Experiment
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
EMA	European Medicines Agency
EMF	Excipient Master File
FDA	Food and Drug Administration (Etats-Unis)
FRC	Functional Related Characteristics
HPBCD	Hydroxypropylbétadex
ICH	International Conference of Harmonization
IPC	In-Process Control
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council
ISO	International Organization for Standardization
JP	Japanese Pharmacopeia
JPE	Japanese Pharmaceutical Excipient
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare (Japon)
MPUP	Matières Premières à Usage Pharmaceutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAT	Process Analytical Technology
PDG	Pharmacopeia Discussion Group
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
QbD	Quality by Design
QTPP	Quality Target Product Profil
UE	Union Européenne

Introduction

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

En tant que pharmaciens, nous sommes responsables des médicaments que nous délivrons aux patients. C'est pourquoi la mise sur le marché de ces substances ou compositions est strictement réglementée.

Leur évaluation est basée sur l'étude du rapport entre les bénéfices apportés aux patients et les risques liés à l'utilisation du produit. Les données apportées par les fabricants qui permettent cette évaluation s'articulent autour de trois piliers : la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité du médicament. Ces données constituent la structure du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et elles évoluent dans le temps impliquant la révision du dossier tout au long de la vie du produit.

La qualité du médicament a une influence sur sa sécurité et son efficacité, un médicament mal conçu, mal fabriqué, mal conservé peut être dangereux pour le patient tant par sa composition que par son incapacité à atteindre la fonction thérapeutique annoncée.

C'est pourquoi la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments ont la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication et s'étend au développement pharmaceutique pour ainsi faciliter l'innovation et l'amélioration continue en renforçant le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication (1).

C'est la prise en compte de la qualité dès la conception du médicament qui est soulignée dans ce travail. La conception du médicament est composée du développement de sa formulation incluant le choix des matières premières, et de son procédé de fabrication.

Nous nous sommes attachés à comprendre comment les matières premières, et plus précisément, les excipients, sont intégrées dans un développement pharmaceutique utilisant l'approche de la Qualité par la Conception.

Pour évoquer ce principe de la Qualité par la Conception du produit, c'est le terme anglais *Quality by Design* qui est utilisé à l'international, même dans les ouvrages et publications scientifiques publiés en français, c'est pourquoi nous utiliserons le terme anglais, désigné aussi par l'acronyme *QbD*.

La première partie de ce travail présente l'évolution du système d'assurance de la qualité en place dans les industries pharmaceutiques et son évolution vers l'approche *Quality by Design*. La seconde partie décrit l'environnement réglementaire des fournisseurs d'excipients permettant de répondre aux exigences des laboratoires pharmaceutiques et des autorités de santé. Enfin, la dernière partie explique l'importance de l'étude de la variabilité des excipients lors du développement pharmaceutique, en considérant les fournisseurs d'excipients comme des acteurs essentiels de la qualité du médicament.

Partie I –La qualité du médicament

En 2004, Janet Woodcock définit « un médicament de haute qualité comme un produit exempt de contamination et fournissant de manière fiable le bénéfice thérapeutique promis sur l'étiquette au consommateur » (2).

La qualité du médicament se mesure par le contrôle de la qualité des matières premières, du procédé de fabrication puis du produit fini en fin de fabrication.

En pratique, il est observé que cette approche est trop figée, pas assez flexible pour encadrer la qualité du médicament de façon suffisamment sûre et éclairée. En effet en 1992, le Dr Joseph M Juran, l'un des plus grands chercheurs du domaine de la qualité, avait remarqué que la plupart des crises et des problèmes de qualité sont en lien avec un manque de connaissance et de maîtrise dès la conception initiale du produit (2). A partir de ce constat, une approche plus scientifique, mais complémentaire de la précédente a commencé à être utilisée au sein des industries pharmaceutiques.

Dans cette première partie, après un bref aperçu de l'environnement dans lequel évolue le médicament, nous évoquerons la réglementation de la qualité selon l'approche « traditionnelle » puis nous décrirons les principes de l'approche de la Qualité par la Conception qui sera nommée selon son terme anglais *Quality by Design (QbD)*.

1. L'environnement réglementaire de la mise sur le marché d'un médicament

1.1. Le cycle de vie du médicament

Un nouveau médicament, c'est d'abord une molécule active issue de la recherche fondamentale (chimie, biochimie, biotechnologie). Environ 10% du chiffre d'affaires d'un laboratoire pharmaceutique est dédié à la Recherche et au Développement (3). C'est le pourcentage le plus élevé parmi les secteurs industriels, il est corrélé aux besoins toujours croissants de traitements innovants, améliorés, mieux tolérés, plus efficaces.

Pour être efficace dans le traitement d'une pathologie, la molécule thérapeutique doit atteindre sa cible dans l'organisme : c'est un des objectifs de la phase de développement du médicament. A cette étape du cycle, le laboratoire dépose le brevet qui protégera son invention pendant 20 ans, puis un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) de 5 ans pourra être demandé.

Les études précliniques permettent de définir et comprendre le comportement de la molécule dans un organisme et de définir sa dose toxique.

C'est à cette étape que la formulation du médicament est développée et donc que les excipients sont évalués et choisis. En parallèle, le procédé de fabrication du produit fini est déterminé. Le développement pharmaceutique correspond au développement analytique avec la recherche de la substance active, au développement galénique avec la mise en place de la formulation et au développement du procédé de fabrication de la forme pharmaceutique.

Le développement pharmaceutique se poursuit en parallèle des études cliniques qui permettront de choisir le « candidat médicament » ayant le rapport bénéfice/risque le plus favorable pour le patient.

La recherche de la molécule active responsable de l'action thérapeutique et le développement du médicament permettant son administration à l'Homme ont une durée moyenne de 8 à 10 ans pour le médicament princeps.

La construction du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut démarrer dès le début des essais cliniques voire précliniques. Une fois l'AMM déposée auprès des autorités de santé, la procédure d'évaluation du médicament et la fixation de son prix peuvent durer entre un et trois ans.

Après sa mise sur le marché, le produit bénéficie d'un suivi rapproché de part :

- la pharmacovigilance : surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation en vie réelle,
- le cycle de vie du dossier d'AMM (nommé par sa traduction anglaise *life-cycle* dans la réglementation) : l'AMM est en constante évolution, chaque changement étant soumis à une nouvelle réévaluation par la/les autorité(s),
- l'amélioration continue : les nouveaux résultats d'études, le procédé de fabrication qui évolue au gré des améliorations techniques, la réglementation, les changements de matières premières (3).

Pour illustrer ce récapitulatif de la recherche et du développement d'un médicament jusqu'à sa mise sur le marché, voici un schéma qui représente la chronologie de la vie du médicament avant l'arrivée sur le marché de ses génériques :

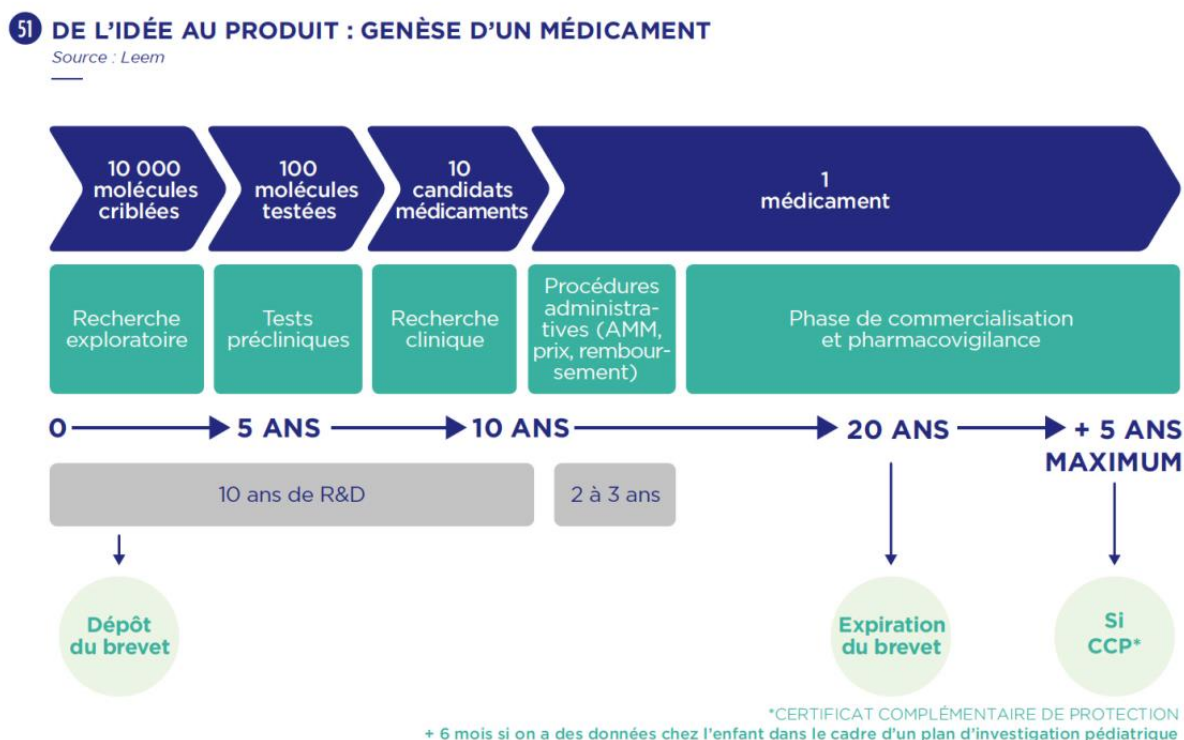


Figure 1 - Cycle de vie du médicament (4).

1.2. Les instances réglementaires du médicament

La majorité des pays du monde ont une ou plusieurs instances réglementaires gouvernant les produits de santé fabriqués, importés et exportés sur leur marché. Le responsable de la mise sur le marché d'un médicament est soumis aux obligations du pays dans lequel il fabrique ainsi que de celles des pays où il commercialise le médicament.

1.2.1. L'agence de santé française : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) est l'autorité de santé française, c'est un établissement public placé sous la tutelle du Ministère de la Santé. Elle est responsable des produits de santé au sens large : des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des biocides et des produits de tatouages (5). L'ANSM, comme toutes les autorités des Etats membres de l'Union Européenne (UE), a le devoir de transposer, en droit national, les directives européennes de la Commission Européenne.

1.2.2. L'agence de santé européenne : *European Medicines Agency* (EMA)

L'agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) dont le siège est à Amsterdam aux Pays-Bas, fait partie de la Commission Européenne. Sa mission principale est d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'Union Européenne. Elle coopère avec toutes les autorités nationales des Etats membres de l'Union Européenne.

1.2.3. L'agence de santé américaine : *Food and Drug Administration* (FDA)

La *Food and Drug Administration* (FDA) est l'agence américaine des produits alimentaires et des produits de santé. L'étendue de ses missions est plus large que celle de l'ANSM et de l'EMA car elle inclut aussi le champ des produits alimentaires et du tabac. Aussi, à la différence de l'EMA, la FDA est un système centralisé : ses activités ne s'exercent qu'au siège de la FDA à Washington, tandis que l'EMA partage les pouvoirs et les missions avec les autorités de chaque pays de l'Union Européenne.

L'EMA et la FDA sont des instances majeures qui réglementent le secteur pharmaceutique mondial. Elles fournissent des réflexions nouvelles, des propositions d'améliorations et travaillent à l'harmonisation de leurs approches pour encadrer les produits de santé de façon plus globalisée.

1.2.4. Le conseil international pour l'harmonisation : *International Council for Harmonization (ICH)*

ICH est une organisation d'ampleur internationale créée en 1990 par la volonté d'harmoniser la documentation et le niveau d'exigence de chaque autorité de santé du médicament. Dans les années 1960s, des tragédies comme celle du thalidomide¹, ont mis en lumière un marché mondialisé insuffisamment encadré, organisé et donc sécurisé.

Les membres fondateurs de ICH sont les autorités de santé du Japon, des Etats-Unis et de l'Europe. De très nombreuses autorités de santé ont ensuite rejoint la liste des membres appartenant à ICH, d'autres pays l'ont rejoint comme observateurs ce qui signifie qu'ils peuvent participer aux travaux de ICH qui les concernent. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fait partie des membres observateurs de ICH. Les associations professionnelles des industries de santé peuvent adhérer à ICH comme membres ou simples observateurs (6).

Depuis 30 ans, les groupes de travail de ICH ont mis à disposition un grand nombre de lignes directrices qui encadrent le cycle de vie du médicament.

Ces lignes directrices internationales sont divisées en 4 piliers représentés par des lettres (7):

- Q (*Quality*), lignes directrices encadrant la qualité des médicaments,
- S (*Safety*), lignes directrices encadrant la sécurité des médicaments,
- E (*Efficacy*), lignes directrices encadrant l'efficacité des médicaments,
- M (*Multidisciplinary*), lignes directrices regroupant les sujets frontières à plusieurs thématiques.

Les lignes directrices ICH sont ensuite reprises localement par le CHMP (le comité des médicaments humains) au niveau de l'EMA pour l'Europe, de la FDA pour les Etats-Unis et le MHLW (ministère de la santé) pour le Japon.

¹ Médicament prescrit comme anti-nauséeux à des femmes enceintes et ayant provoqué de graves malformations congénitales dans les années 1950s et 60s.

Certaines ont une valeur de guide d'application volontaire et donc non obligatoire, d'autres entrent dans la loi, leur application devient obligatoire : exemple de la ligne directrice ICH Q3D délimitant les seuils maximums d'impuretés élémentaires dans les médicaments (8).

2. Les fondations de la qualité du médicament

L'approche traditionnelle de la qualité du médicament se base sur la norme ISO 9001 qui encadre le système de management de la qualité applicable quel que soit le domaine d'activité. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) du médicament et les pharmacopées pour l'industrie pharmaceutique sont des référentiels essentiels qui encadrent la qualité de nos médicaments depuis de nombreuses années. La mise en place des premières BPF datent de 1978 en France, le terme « pharmacopée » date du 16^{ème} siècle et le concept de pharmacopée est encore plus ancien puisque des tablettes sumériennes référencant les drogues d'origine animale, minérale ou végétale ont été retrouvées en 2100 avant J.C. (9).

2.1. La qualité des composants et la formulation du médicament : les pharmacopées

Les pharmacopées définissent, dans leurs monographies, les critères de pureté des matières premières, des préparations, de leurs conditionnements, ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer le contrôle (10).

Ces textes ont un caractère obligatoire, cela signifie que pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), un médicament doit être conforme à la pharmacopée en vigueur dans le pays ou la zone où il est commercialisé (11).

Le marché des médicaments est mondial, il est incontournable pour un fabricant de médicaments d'être conforme à la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), à la Pharmacopée Américaine (USP/NF) et à la Pharmacopée Japonaise (JP). Une de leurs missions est d'harmoniser leurs monographies : une seule et même liste harmonisée de tests analytiques et microbiologiques permettant d'établir la conformité d'une matière première aux trois pharmacopées (Ph. Eur./USP/JP). Ce n'est pas le cas d'autres pharmacopées importantes comme la Pharmacopée Chinoise ou la Pharmacopée Indienne pour lesquelles il y a souvent des contrôles supplémentaires ou des spécifications différentes.

2.2. Le procédé de fabrication : les bonnes pratiques de fabrication des médicaments

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Elles s'appliquent à la fois à la fabrication du médicament et au contrôle de sa qualité (1).

Les BPF des médicaments sont d'application obligatoire et sont aujourd'hui harmonisées au niveau international. Ainsi, elles servent de référentiel de base aux inspections du médicament. Chaque autorité de santé transpose les BPF des médicaments dans sa réglementation locale.

En France, les premières BPF du médicament apparaissent en 1978. Le 29 décembre 2015, l'ANSM publie sa transposition des *Good Manufacturing Practices* européennes (*part I*) dans le Guide des BPF (partie I) des médicaments à usage humain et elles figurent dans le Code de la Santé Publique (12). La dernière version du guide français des BPF date du 7 août 2023 (1).

La partie II de ce guide concerne les BPF des substances actives, la partie III permet d'intégrer les derniers documents relatifs aux BPF qui ne sont pas d'application obligatoire et la partie IV concerne les BPF spécifiques aux médicaments de thérapie innovante. A ces quatre parties s'ajoutent 16 annexes dédiées à des sujets spécifiques relatifs à la fabrication des médicaments et au système qualité pharmaceutique, comme par exemple l'annexe 7 « Fabrication des médicaments à base de plantes ».

Lors du développement pharmaceutique, il faut donc mettre en place un procédé de fabrication et une organisation qualité qui devront permettre d'atteindre le niveau de qualité exigée par les BPF.

Dans les BPF du médicament, l'approche de la qualité est basée sur le contrôle du médicament en fin de fabrication et sur son procédé de fabrication : le médicament est testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Pour faire le parallèle avec ce qui sera évoqué par la suite, cette approche de la qualité peut être nommée *Quality by Testing* (13).

Au début des années 2000, la FDA souligne le paradoxe suivant : l'augmentation du nombre de tests sur le médicament en fin de fabrication n'améliore pas nécessairement la qualité du produit (2).

C'est pourquoi une nouvelle approche de la qualité, complémentaire des bonnes pratiques de fabrication et des pharmacopées, se met en place dans l'industrie pharmaceutique.

3. Le système qualité pharmaceutique

3.1. Historique

Les limites du modèle traditionnel de gestion de la qualité sont donc identifiées par les industriels et reconnues par les autorités de santé depuis le début des années 2000.

A l'issue d'une initiative de la FDA, l'organisme ICH met en place, en 2003, des groupes de travail de réflexion sur le système de qualité pharmaceutique avec un objectif triple :

- encourager l'innovation pharmaceutique : système actuel trop rigide, frein aux innovations,
- optimiser les systèmes de qualité : gain en flexibilité, gain de temps, gain financier,
- encourager l'approche par la gestion du risque : maximiser les efforts sur les points critiques.

A l'issue de ces réflexions, trois nouvelles lignes directrices qualité sont publiées au niveau de ICH.

A partir de 2004, les lignes directrices du système qualité pharmaceutique sont publiées par l'ICH : ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 accompagnées ensuite de documents complémentaires facilitant leur compréhension et leur application (14).

Ces lignes directrices sont d'application facultatives, contrairement aux BPF des médicaments, mais fortement recommandées par les autorités de santé. D'après l'ANSM, qui a ajouté les principes de ICH Q10 dans son guide des BPF en partie III, ce système qualité pharmaceutique peut faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication (1).

Nous allons résumer chacune de ces lignes directrices afin de comprendre leur rôle dans l'élaboration du système qualité pharmaceutique.

3.1.1. ICH Q8 – Le développement pharmaceutique

Cette ligne directrice pose les bases du développement pharmaceutique c'est-à-dire comment concevoir la qualité du produit et son procédé de fabrication pour aboutir à la performance attendue du produit. Les informations et les connaissances générées lors du développement pharmaceutique puis lors de la fabrication du produit doivent servir à établir l'espace de conception (*Design Space*), les spécifications et les différents contrôles en cours de fabrication (*In-Process Controls*) pour ne garder que ceux qui sont critiques pour la fabrication du médicament. C'est ICH Q8 qui introduit les principes de *Quality by Design* dans le secteur pharmaceutique (15).

3.1.2. ICH Q9 – La gestion du risque de la qualité

Cette ligne directrice présente les principes et des outils utilisables pour gérer le risque qualité. Plus il y a d'interlocuteurs (patients, pharmaciens, médecins, industriels) plus il est difficile d'évaluer le risque de façon objective. ICH Q9 fournit une approche systématique et harmonisée, définit un vocabulaire commun et instaure deux grands principes :

- l'évaluation du risque qualité doit être fondée sur la connaissance scientifique et *in fine* liée à la protection des patients.
- le niveau d'effort, de formalisation et de documentation de la gestion des risques qualité doit être proportionnel au niveau du risque (16).

3.1.3. ICH Q10 – Le système qualité pharmaceutique

Cette ligne directrice décrit le système de management global de la qualité qui associe les bonnes pratiques de fabrication avec les principes des ICH Q8 et ICH Q9 vus précédemment. Il reprend les éléments spécifiques d'un système qualité ainsi que les responsabilités de chaque acteurs de la qualité du médicament dans l'élaboration et le maintien dans le temps de la performance de ce système (17).

L'ANSM a repris les éléments de ICHQ10 dans le guide BPF partie III de l'ANSM (1).

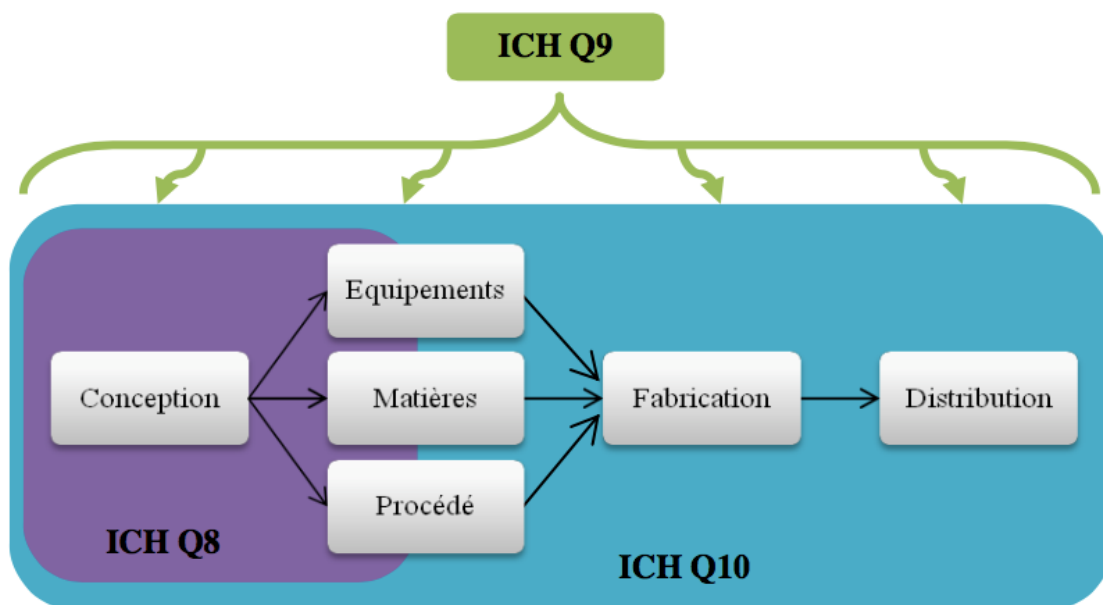


Figure 2 - Schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament (18).

3.2. Un élément essentiel du système qualité pharmaceutique : le concept de *Quality by Design*

3.2.1. Définition de l'approche *Quality by Design*

Un des renouvellements majeurs du système qualité pharmaceutique est la vision apportée par la notion qualité, déjà connue dans d'autres secteurs industriels, de *Quality by Design* (QbD). Elle est introduite dans le secteur pharmaceutique dans la ligne directrice ICH Q8.

Design signifie « conception ». Intégrer la Qualité par la Conception c'est produire une forme pharmaceutique capable de répondre aux besoins du patient, en lien avec les études cliniques, et capable de maintenir sa performance au cours du temps, en lien avec les études de stabilité (2).

Aussi, le QbD permet d'atteindre les spécifications finales du produit fixées selon les attentes cliniques attendues pour le patient, d'augmenter la capacité à identifier les causes de rejet de lot ou de défaut de la qualité du produit fini et aussi de diminuer le risque lié à la variabilité du produit.

Il permet aussi une phase de conception et de développement du médicament plus rapide et donc un gain de temps pour la mise sur le marché. L'amélioration continue du médicament est aussi favorisée grâce une identification facilitée de l'impact des changements au cours de la vie du produit (changement de matière première, augmentation de la taille de lot : le changement d'échelle).

Aussi, la méthodologie *QbD* que nous allons décrire est fortement conseillée par les autorités de santé parce qu'elle allège le dossier réglementaire et facilite l'évaluation des changements par les autorités.

3.2.2. Description de la méthodologie *Quality by Design*

La terminologie spécifique du *QbD* est la suivante :

Quality Target Product Profil QTPP	Profil qualité cible du produit permettant d'atteindre la sécurité et l'efficacité attendues à destination du patient
Critical Quality Attributes CQAs	Attributs qualité critiques du produit fini ou d'une des étapes du procédé de fabrication
Critical Material attributes CMAs	Attributs qualité critiques des matières premières ou du conditionnement
Critical Process Parameters CPPs	Paramètres critiques du procédé de fabrication

Tableau 1 - Terminologie de l'approche *QbD* du développement pharmaceutique (15).

a) Première étape : déterminer le profil qualité cible du produit : *QTPP*

Il s'agit de la carte d'identité qualitative et quantitative du produit fabriqué : le cahier des charges pharmaceutique. Le but est de lister les caractéristiques qui permettent d'atteindre la qualité souhaitée en tenant compte de la sécurité et de l'efficacité du produit fini pour son administration au patient.

Le *QTPP* sert de base à la conception puis au développement du produit.

Les éléments qui doivent être considérés sont les suivants :

- Indication thérapeutique, voie d'administration, forme galénique
- Posologie
- Conditionnement
- Caractéristiques pharmacocinétiques
- Critères qualité essentiels attendus pour la forme commerciale du produit : stérilité, pureté, stabilité, libération

Voici un exemple de *QTPP* pour une forme galénique orale :

- le médicament doit être bien toléré, avoir une bonne biodisponibilité et être efficace,
- l'objectif est de développer un comprimé à libération immédiate qui soit stable au moins trois ans à température ambiante.

Le *QTPP* liste les éléments généraux définissant un médicament sûr, efficace et de qualité.

b) Deuxième étape : déterminer les attributs qualité critiques : CQAs

Une fois le *QTPP* défini, il faut déterminer les attributs qualité qui permettent d'atteindre ses objectifs. Un attribut qualité est défini comme une « propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique, ou caractéristique qui devrait être dans une limite appropriée, une gamme, ou une distribution pour assurer la qualité désirée du produit » (15).

Les attributs qualité du produit fini ou d'une étape du procédé de fabrication sont variés et nombreux : identification du principe actif, uniformité de masse (poids dans les limites définies pour chaque forme individuelle du médicament) et uniformité de teneur (concentration en substance active dans les limites établies pour chaque forme individuelle du médicament), teneur en solvants résiduels.

L'objectif est de déterminer quelles caractéristiques sont critiques du point de vue de la santé du patient (en lien avec le *QTPP*) : ce sont ces caractéristiques qui doivent être classées comme attributs qualité critiques (CQAs).

Ici ce n'est pas la probabilité d'occurrence, la détectabilité et la contrôlabilité d'un attribut qualité qui détermine sa criticité mais son degré de dangerosité vis-à-vis de la santé du patient.

c) Troisième étape : déterminer les attributs qualité des matières premières et du procédé de fabrication qui impactent les CQAs de façon critique

L'étape suivante consiste à lister les paramètres des matières premières (*Material Attributes*) et du procédé de fabrication (*Process Parameters*) qui peuvent influencer les CQAs finaux ou de chacune des étapes du procédé. Ils sont déterminés grâce aux connaissances acquises au moment du développement et pourront être enrichis par la suite.

Conception de la formulation et identification des MAs (*Material Attributes*)

Dans un premier temps, ce sont les impacts des propriétés des composants (MAs) sur les CQAs du médicament qui sont étudiés grâce à :

- la caractérisation physico-chimique et biologique des substances actives,
- l'identification et la sélection des excipients, de leur grade qualité et de leur potentielle variabilité,
- l'étude des interactions entre les composants (substance active/excipient, excipient/excipient).

Conception du procédé de fabrication et identification des PPs (*Process Parameters*)

En parallèle, ce sont les paramètres du procédé de fabrication (PPs) qui peuvent influencer les CQAs du médicament qui sont étudiés.

La conception du procédé de fabrication consiste à déterminer la suite d'étapes opérationnelles (opérations pharmaceutiques) permettant de fabriquer le produit de qualité attendue. Une compréhension approfondie du procédé va permettre de répertorier les paramètres (PPs) qui agissent sur la qualité du produit fini.

Le tableau 2 ci-dessous présente les paramètres des matières premières et du procédé qui seront étudiés lors du développement pharmaceutique pour l'étape de compression d'une forme solide de type comprimé.

Etape : Compression des comprimés		
Attributs qualité des matières premières (<i>Material Attributes</i>)	Paramètres du procédé de fabrication (<i>Process parameters</i>)	Attribut qualité de l'étape de fabrication (<i>CQAs</i>)
Profil granulométrique Forme des particules Propriétés d'adhésion et de cohésion Propriétés électrostatiques Dureté/Plasticité Densité Viscoélasticité Instabilité Polymorphisme Humidité	Type de presse (modèle, géométrie, nombre de stations) Conception de la trémie, hauteur, angle, vibration Mécanisme d'alimentation (alimentation par gravité/forcée, forme des roues, sens de rotation) Type et vitesse du système d'alimentation Profondeur de remplissage du distributeur Conception du matériel (par exemple, dimension, qualité du métal) Charge maximale du poinçon Force de précompression Force de compression principale Profondeur de pénétration du poinçon Force d'éjection Durée de l'étape/Temps de séjour	Apparence du comprimé Poids du comprimé Uniformité de masse Uniformité de teneur Dureté/force de rupture du comprimé/résistance à la traction Épaisseur/dimensions Porosité/densité Friabilité Défauts du comprimé Humidité totale Désintégration Dissolution

Tableau 2 – Exemple de *MAs* et de *PPs* étudiés lors de l'étape de compression d'un médicament (2).

L'évaluation du risque et classification des paramètres critiques : *Critical MAs* et des *Critical PPs*

A partir de la liste des attributs qualité des matières premières (*MAs*) et des paramètres du procédé de fabrication (*PPs*) définie de la façon la plus exhaustive possible (tableau 2 ci-dessus), il faut établir une classification de la criticité de ces paramètres (*CMAs/CPPs*) grâce à une évaluation du risque documentée selon la méthodologie proposée dans ICH Q9 (16). Les outils de l'analyse de risques permettent de réduire le nombre de paramètres listés initialement en ne gardant que les plus critiques pour les *CQAs*.

Il existe plusieurs moyens d'étudier les risques, notamment les diagrammes d'Ishikawa (également appelés diagrammes en « arête de poisson », ou diagrammes de causes et d'effets) qui permettent de mieux visualiser les causes d'un risque (ici les *CMAs* et les *CPPs*) et les conséquences (ici sur les *CQAs*).

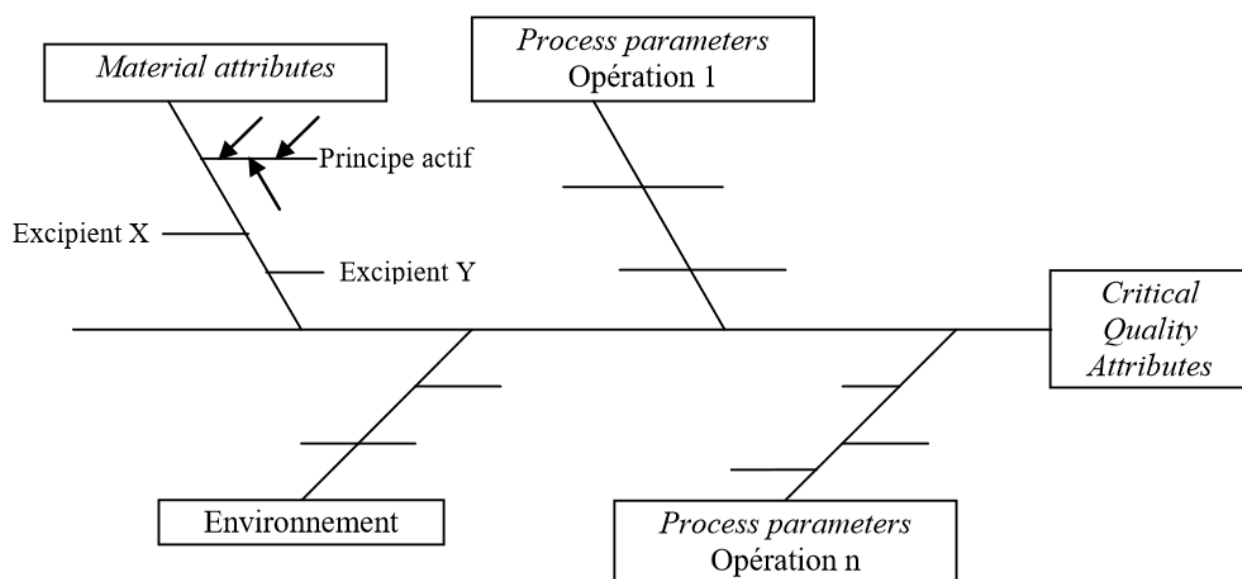


Figure 3 - Modèle de diagramme d'Ishikawa (19).

Le diagramme ci-dessus permet de visualiser les causes qui peuvent influencer les *CQAs* du produit fini : toutes les matières premières, les différentes étapes du procédé de fabrication, l'environnement dans lequel évolue le médicament lors de sa fabrication, de son transport, de son stockage avant administration au patient.

Ensuite la classification des risques se fait généralement au moyen d'une matrice de risques type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité) (20).

Les conclusions de l'évaluation du risque sont ensuite retravaillées grâce aux outils statistiques de gestion du risque du guide ICH Q9 pour servir à l'élaboration de l'espace de conception (*Design Space*) et la stratégie de contrôle associée (19). Les outils statistiques les plus utilisés pour la partie expérimentale du *QbD* sont les plans d'expériences (*Design of Experiments : DoE*).

Les plans d'expériences (*Design of Experiments : DoE*)

Le plan d'expériences n'est pas spécifique du *QbD*, c'est un outil permettant d'étudier la relation entre les différentes caractéristiques des matières premières (*CMAs*) et les paramètres de procédé (*CPPs*) et les performances du produit pharmaceutique (*CQAs*).

Il existe de nombreuses approches de plans d'expériences qui peuvent être appropriées pour la conception, le développement et la transposition industrielle de la fabrication des produits pharmaceutiques. Les modèles statistiques, lorsqu'ils sont correctement exécutés, permettent de confirmer les *CMAs* et les *CPPs* et toute interaction entre eux pouvant avoir un impact sur les *CQAs* du produit. Sur la base des résultats du *DoE* et d'une évaluation des risques ultérieure, un espace de conception (*Design Space*) peut être créé qui établira les conditions optimales de fabrication du produit fini. Puis le *Design Space* peut être utilisé pour établir la stratégie de contrôle (21).

Exemple d'une forme pharmaceutique orale à libération immédiate (2) :

La figure 4 ci-dessous schématise les attributs qualité listés au départ et les attributs qualité qui seront définis comme critiques. A partir de la liste complète des attributs qualité (*Material Attributes*) de la substance active et de chaque excipient et des paramètres (*Process Parameters*) du procédé de fabrication, les plus critiques (*CMAs* et *CPPs*) sont déterminés grâce aux résultats des plans d'expériences, de l'évaluation du risque, des connaissances antérieures. Ces paramètres critiques (*CMAs*, *CPPs*) sont reconnus comme ayant un impact sur les attributs qualité *CQAs* (dissolution, stabilité, biodisponibilité) du médicament et donc son profil qualité cible (*QTPP*).

Parmi les spécifications des excipients « lactose » et « cellulose microcristalline » (MCC est l'acronyme anglais), les paramètres critiques retenus sont la teneur et le ratio de l'un par rapport à l'autre. Ces paramètres ont été identifiés comme ayant une influence sur les paramètres physico-chimiques ou l'efficacité du produit fini. De la même façon, la force de compression du comprimé a été déterminée comme paramètre de procédé critique pour la fabrication du médicament.

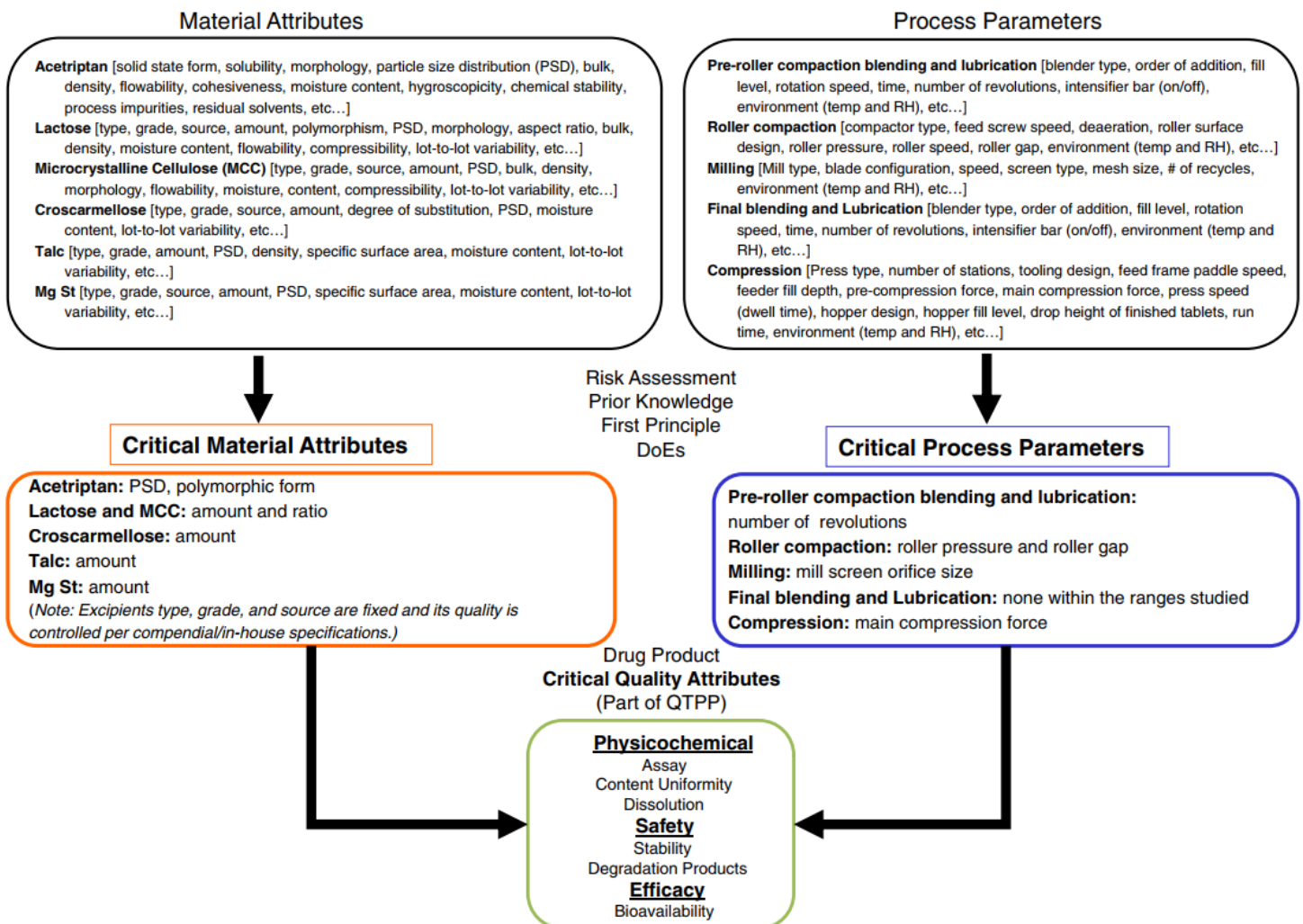


Figure 4 – Résumé *QbD* : exemple d'une forme pharmaceutique orale à libération immédiate (2).

d) Création du *Design Space*

L'espace de Conception, qui est nommé par son terme anglais *Design Space (DS)*, permet de présenter dans le dossier d'AMM du médicament, la relation entre les *CMAs* et les *CPPs* avec les *CQAs*. L'analyse de risques, à travers les plans d'expériences, a permis de choisir les valeurs qualitatives et quantitatives des *CMAs* et des *CPPs* et les limites à l'intérieur desquelles ces valeurs peuvent varier sans risque d'altération de la qualité du produit. Ce sont ces paramètres qui sont inclus dans le *Design Space*.

Pour une étape de lyophilisation, si les *CPPs* déterminés sont la température et la pression car ils sont corrélés à la durée du cycle de lyophilisation, il est possible de les inclure dans le *Design Space* soit par leurs spécifications soit à travers des relations mathématiques plus complexes (15). Les différents modèles de *Design Space* (combinaison linéaire et combinaison non-linéaire) présentés dans ICH Q8, ne sont pas étudiés dans ce travail.

Dans le dossier d'AMM, il faut expliquer le rationnel de l'inclusion de chaque *CMA* des matières premières et *CPP* du procédé de fabrication dans le *Design Space*. A l'inverse, pour certains paramètres (notamment ceux des pharmacopées), il faudra expliquer pourquoi l'analyse de risques ne les a pas retenus dans le *Design Space*.

La figure 5 ci-dessous permet de visualiser que la création d'un espace de conception (*Design Space*) permet de maîtriser une variabilité des paramètres plus importante que les spécifications usuelles qui sont plus strictes, en anglais elles se nomment « *Normal Operating Range*» (22). Aussi, si un lot de produit fini est hors spécifications en fin de fabrication, la conduite à tenir (rejet du lot ou retraitement ou libération du lot) pourra être déterminée plus rapidement (23).

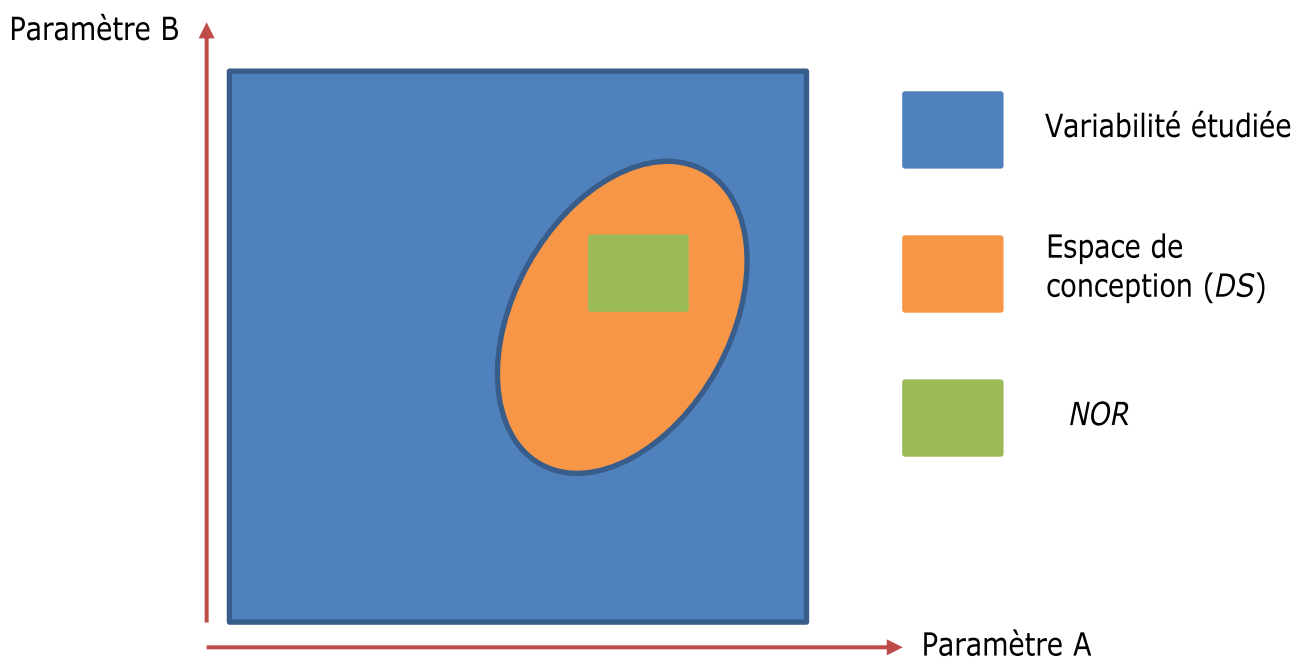


Figure 5 – Représentation schématique du *Design Space* (19).

Les changements de spécifications pour des paramètres (*CPPs* et *CMAs*) intervenant dans le *Design Space* (zone orange ci-dessus) ne sont pas soumis à autorisation réglementaire préalable. En revanche, une variation devra être déposée si les changements de spécification des paramètres sont prévus hors du *Design Space* (zone bleue ci-dessus) (2). Le *Design Space* devra être réévalué à chaque changement d'échelle de fabrication du médicament, en effet les conclusions des plans d'expériences à l'échelle du laboratoire devront être étudiées à nouveau pour vérifier l'impact de la transposition industrielle ou des changements de taille de lot sur le *Design Space* et la stratégie de contrôle (15).

Au choix du fabricant, il est possible d'établir un *Design Space* indépendant pour chaque étape du procédé de fabrication ou un seul *Design Space* couvrant l'ensemble de la fabrication. La seconde option est plus complexe à mettre en place mais facilitera la flexibilité opérationnelle : l'interdépendance de tous les paramètres est prise en compte dans le système, il sera donc plus facile d'évaluer l'impact d'un changement futur.

L'exemple, décrit dans la ligne directrice ICH Q8, qui illustre ces deux possibilités est le suivant : dans le cas d'une substance active qui doit se dissoudre en solution avant une étape de lyophilisation, le *Design Space* qui contrôle les paramètres de la dissolution (par exemple : la concentration, le temps, la température) peuvent être exprimés pour chaque opération unitaire ou sous forme de somme pour l'ensemble des étapes (dissolution et lyophilisation) (15).

e) Mise en place de la stratégie de contrôle

Toutes les connaissances accumulées lors du développement pharmaceutique *QbD* sur les potentielles sources de variabilité du produit et du procédé vont servir à mettre en place la stratégie de contrôle la plus appropriée : le but de la stratégie de contrôle est que les *CQAs* du produit fini soient toujours atteints.

Une stratégie de contrôle peut contenir les éléments suivants (15) :

- les contrôles des attributs qualité des matières premières (*CMAs*)
- les spécifications du produit fini
- les contrôles des paramètres de chaque étape de fabrication (*CPPs*)
- les contrôles des *CQAs* en cours de fabrication (*in-process control, IPC*) à la place du contrôle des *CQAs* en fin de fabrication sur le produit fini.
- un programme de surveillance en temps réel des spécifications du produit fini (*real-time release testing*) à intervalle régulier pour vérifier la pertinence des modèles (*DoE*).

La figure ci-dessous représente les différents niveaux de la stratégie de contrôle qui peuvent être mises en place grâce au *QbD*, les différents niveaux se complètent entre eux. Le niveau 3 correspond aux recommandations des Bonnes Pratiques de Fabrication qui est le socle du système qualité pharmaceutique.

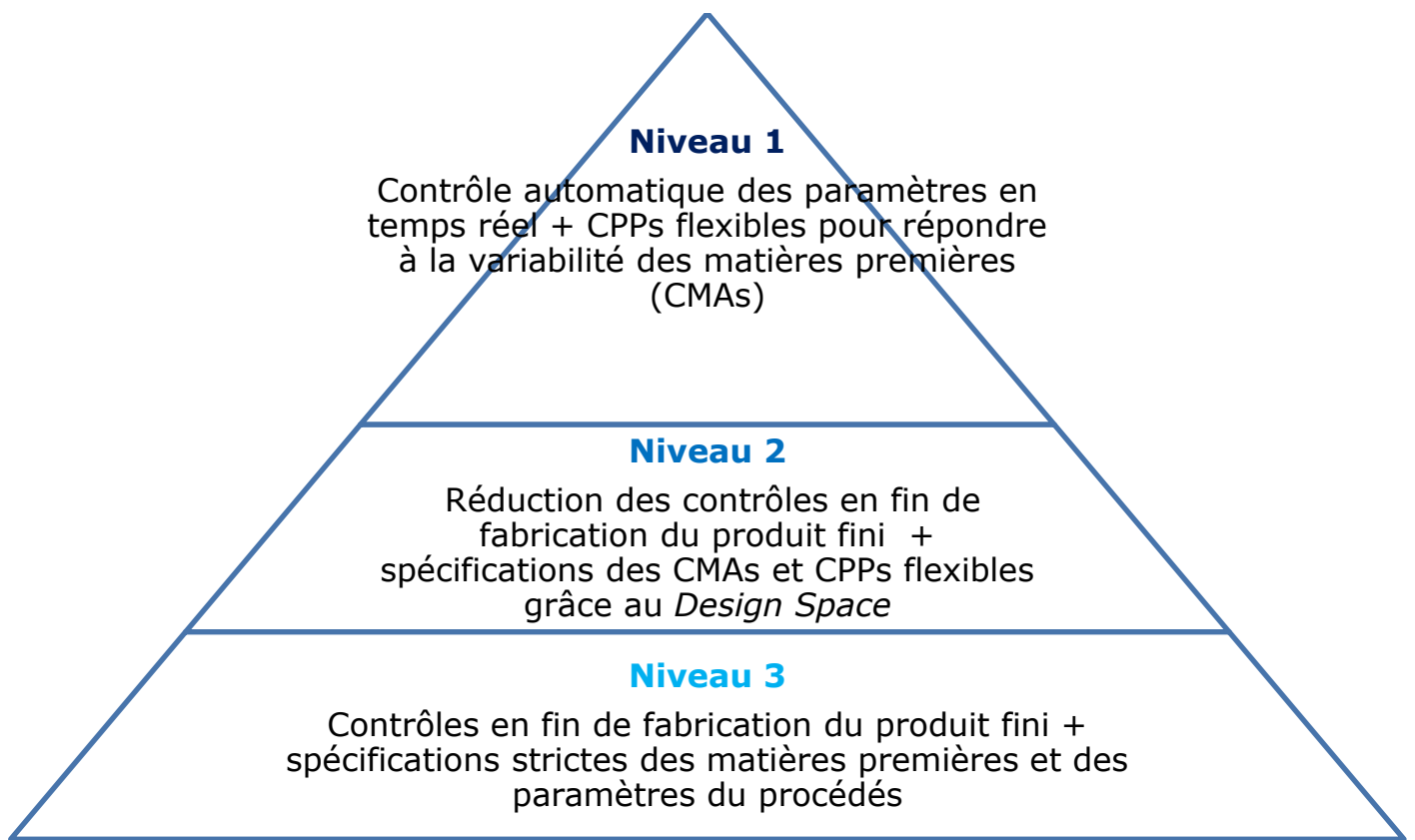


Figure 6 – Les différents niveaux de la stratégie de contrôle (2).

Enfin, le tableau 3 ci-dessous reprend la chronologie de la méthodologie du *QbD*.

Détermination des paramètres des matières premières et du procédé critiques pour les attributs qualité critiques (CQAs) du médicament	
<i>Critical Materials Attributes (CMAs)</i>	<i>Critical Process Parameters (CPPs)</i>
Identification des caractéristiques des matières premières qui peuvent avoir un impact sur la performance du produit	Identification des paramètres du procédé qui peuvent avoir un impact sur la performance du procédé
Utiliser l'évaluation du risque grâce aux connaissances scientifiques acquises par l'expérience et aux plans d'expériences pour identifier les attributs qualité des matières premières à risque élevé	Utiliser l'évaluation du risque grâce aux connaissances scientifiques acquises par l'expérience et aux plans d'expériences pour identifier les paramètres de procédé à risque élevé
Etablir une valeur ou une fourchette de valeurs pour ce paramètre	
Analyser les données expérimentales pour classer la criticité du paramètre : <i>CMAs/CPPs</i>	
Pour les <i>CMAs</i> , définir une fourchette de spécifications acceptables. Pour les autres paramètres, la fourchette reste celle des données expérimentales.	Pour les <i>CPPs</i> , définir une fourchette de spécifications acceptables. Pour les autres paramètres, la fourchette reste celle des données expérimentales.
Intégrer les <i>CMAs</i> et les <i>CPPs</i> dans l'espace de conception (<i>Design Space</i>)	
Mise en place de la stratégie de contrôle du produit fini	

Tableau 3 - Méthodologie chronologique du *Quality by Design*.

f) Les éléments du *QbD* dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Les décisions prises grâce à l'approche *QbD* doivent être présentées et justifiées dans le dossier d'AMM du médicament. La ligne directrice ICH Q8 fournit des indications sur la localisation de ces informations dans le dossier d'AMM (tableau 4 ci-dessous). Pour résumé, les descriptions et les conclusions des études ayant permis de créer le ou les *Design Space* sont présentées dans la section « Développement pharmaceutique » et leurs conséquences sur le contrôle des matières premières, du procédé de fabrication et la stratégie de contrôle finale sont incluses dans la section « Fabrication » et chaque section relative aux « Contrôles ».

Le format du dossier d'AMM est harmonisée au niveau international et est nommé *CTD* pour *Common Technical Document* (24).

Sections du <i>CTD</i>	Éléments du <i>QbD</i>
3.2.P Section du dossier relative au produit fini	
3.2.P.2 Développement pharmaceutique	La gestion des risques qualité intervient à toutes les étapes du développement pharmaceutique. La description et les résultats des méthodes utilisées pour déterminer les <i>CQAs</i> , <i>CMAs</i> , <i>CPPs</i> , le <i>DS</i> et la stratégie de contrôle figurent dans cette section
2.1 Composants produit fini (1. Substance active, 2. Excipients)	Analyse de risques ayant permis de définir les <i>CMAs</i> . Résumé des études ayant permis de créer le <i>Design Space</i> .
2.2 Le produit fini	Analyse de risques ayant permis de définir les <i>CQAs</i> . Résumé des études ayant permis de créer le <i>Design Space</i> .
2.3 Développement du procédé de fabrication	Analyse de risques ayant permis de définir les <i>CPPs</i> . Résumé des études ayant permis de créer le <i>Design Space</i> .
3.2.P.3 Fabrication	

3.3 Description du procédé de fabrication et ses contrôles	Le ou les <i>Design Space</i> sont décrits dans cette section pour chaque étape ou pour l'ensemble du procédé, au choix du fabricant. Description de la stratégie de contrôle de chaque étape.
3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires	Si un <i>Design Space</i> a été mis en place pour contrôler une étape critique ou la fabrication d'un intermédiaire il doit être décrit dans cette section. Description de la stratégie de contrôle des étapes critiques et de la fabrication des intermédiaires.
3.2.P.4 Contrôle des excipients	Stratégie de contrôle de chaque excipient et de leurs procédés de fabrication.
3.2.P.5 Contrôle du produit fini 5.6 Justification des spécifications	Résumé et justification de la stratégie de contrôle du produit fini. Le lien entre le ou les <i>Design Space</i> et le choix de la stratégie de contrôle finale doit être justifiée ici.

Tableau 4 – Soumission des éléments d'un développement *QbD* dans le *CTD* du dossier d'AMM (15).

Nous venons de voir que l'approche de la Qualité par la Conception nécessite de réunir plus d'informations à propos des matières premières qui composent le médicament que sa seule conformité aux pharmacopées.

Nous allons donc dans une deuxième partie nous intéresser plus spécifiquement aux excipients pharmaceutiques et à leur environnement réglementaire dans le développement pharmaceutique du médicament.

Partie II – L’environnement réglementaire des excipients pharmaceutiques

Les excipients sont définis comme les composants d’un médicament autre que la substance active et le conditionnement, dont la sécurité a été correctement évaluée et qui sont intentionnellement inclus dans le médicament (25). Leur rôle est de faciliter la formulation de la substance active pour permettre son administration au patient et lui permettre d’être acheminée vers son site d’action voire d’en contrôler la libération et l’absorption. Les excipients se définissent aussi par leur capacité d’inertie vis-à-vis de l’organisme et des autres composants de la formulation.

De part cette inertie attendue et donc l’absence d’activité thérapeutique, la surveillance des excipients est bien moins réglementée que pour les substances actives et les produits finis.

Pourtant, les excipients sont les composants à la plus forte proportion dans les formes pharmaceutiques et ils peuvent être à l’origine de graves cas de pharmacovigilance pour plusieurs raisons. Tout d’abord, s’ils sont de qualité insuffisante, mal formulés ou mal contrôlés, ils peuvent être la cause des risques graves pour la santé (médicaments falsifiés ou contrefaits) (26). Le 25 avril 2023, l’OMS a alerté sur la circulation de sirops contre la toux de qualité insuffisante (contaminés) identifiés dans la Région du Pacifique occidental pouvant provoquer des décès (27). Les fabricants de médicaments sous forme liquide, en particulier de sirops contenant des excipients comme le propylène glycol, le polyéthylène glycol, le sorbitol et/ou la glycérine/le glycérol, sont désormais encouragés à analyser la présence de contaminants pouvant être mortels (lésions rénales aiguës), tels que l’éthylène glycol et le diéthylène glycol, avant d’utiliser ces excipients.

Trois autres alertes concernant la présence de ces contaminants dans des formes pharmaceutiques liquides ont été identifiées entre 2022 et 2023 (27).

Ensuite, certains excipients sont susceptibles de provoquer des effets indésirables pouvant être grave pour la santé des patients du fait de leurs propriétés physico-chimiques, ce sont les excipients dits à effet notoire.

De ce fait, des précautions d'emploi sont à mentionner pour sécuriser leur usage auprès de certains patients : par exemple des intolérances liées à certaines pathologies (galactose, lactose dans la galactosémie), des hypersensibilités ou des intolérances (lactose) ou lorsque le patient doit observer des régimes particuliers en lien avec sa pathologie ou son état (sodium, potassium et insuffisance cardiaque ; alcool et grossesse ou sevrage alcoolique) (28).

C'est pour prévenir ces risques importants pour la santé des patients que de nouvelles réglementations et guides professionnels ont été mis en place pour mieux encadrer la qualité et donc la sécurité de cette catégorie de composants pharmaceutiques.

Après avoir évoqué la particularité des fournisseurs d'excipients par rapport aux fabricants de substances actives, nous allons étudier la réglementation existante des excipients pharmaceutiques. Cet aperçu réglementaire permettra de comprendre dans quel environnement s'inscrit la relation entre les fabricants de médicaments et les fournisseurs d'excipients.

4. La particularité des fabricants d'excipients et l'importance des associations professionnelles

4.1. Les fabricants d'excipients

Les fabricants d'excipients ne sont pas dédiés à l'industrie pharmaceutique, les pharmaciens ont toujours utilisé les ingrédients existants et déjà utilisés dans d'autres secteurs (sucriers, amidonniers, fabricants de gélatine) pour formuler des produits pharmaceutiques. Pour ces fournisseurs, les clients pharmaceutiques représentent environ 5% de leur chiffre d'affaires, c'est un secteur de niche à haute valeur ajoutée (28). Ce sont majoritairement des industries de la chimie fine dont les matières premières sont vendues pour les secteurs très variés : agro-alimentaire, électronique, construction, automobile et transport, industrie du papier, plastique et caoutchouc, textile, cosmétique, pharmacie. Voici les acteurs principaux du marché des excipients dans le monde : ADM, Ashland, BASF, Evonik Industries, DuPont, Gattefosse, Roquette Frères, SEPPIC (28).

Il n'existe pas de typologie du fabricant d'excipients pharmaceutiques. Du fait de leurs multiples secteurs d'activités, ils répondent à plusieurs normes et réglementations sur une même usine et parfois pour une même ligne de production : les dérivés de l'amidon, par exemple, sont vendus à la fois comme composants du béton, du papier, comme ingrédients alimentaires ou ingrédients pharmaceutiques. Nous verrons dans la troisième partie que les différents usages d'un même ingrédient sont différenciés dans le catalogue des fabricants selon leur grade : grade « pharma », grade « parentéral » ou « oral » pour désigner la voie d'administration, grade « food » pour alimentaire.

La culture pharmaceutique est très peu implantée dans leurs usines. La faible part de marché de l'excipient dans leur chiffre d'affaires explique un faible investissement dans un système qualité de type pharmaceutique ou dans l'innovation et la mise sur le marché de nouveaux excipients.

4.2. L'importance des associations professionnelles

Les fournisseurs d'excipients ont cependant besoin d'adhérer aux associations professionnelles pour plusieurs raisons. La première est de pouvoir porter leurs idées et revendications auprès des autorités de santé ou laboratoires pharmaceutiques, les réglementations du secteur pharmaceutique étant souvent centrées sur le médicament, il est primordial pour ces fournisseurs de se regrouper pour partager leurs propres problématiques. La seconde raison est que l'adhésion à ces associations permet de participer à des groupes de travail techniques et de bénéficier des guides qu'ils proposent.

Selon les sujets en cours, l'entreprise investit du temps des équipes qualité, affaires réglementaires, affaires publiques, dans les associations professionnelles. La plupart du temps, une ou deux personnes de l'entreprise sont dédiées à cette activité de participation aux associations professionnelles.

4.2.1. L'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)

L'association *International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) regroupe les fabricants d'excipients. Cette association s'inscrit au niveau international (IPEC fédération) et se compose des associations régionales suivantes : IPEC Americas (créée en 1991, à l'origine du projet), IPEC Europe (1992), IPEC Japan (1992), IPEC China (2008) et IPEC India (2014).

Nous verrons que les guides professionnels publiés par l'IPEC dans les domaines de la qualité et de la réglementation sont essentiels et permettent au secteur des excipients de s'appuyer sur des référentiels communs.

Voici les motivations centrales de l'IPEC :

- Harmoniser les monographies des excipients : l'IPEC fait partie du groupe international d'échanges sur les pharmacopées (*Pharmacopeia Discussion Group*).
- Harmoniser et rédiger des bonnes pratiques de fabrication et de distribution propres aux excipients : cette partie sera exposée lorsque le système qualité des excipients sera abordé.
- Permettre la mise en relation des fabricants d'excipients avec les utilisateurs d'excipients, les autorités de santé, les groupes de travail des pharmacopées.
- Permettre la réévaluation des excipients anciens et définir les critères d'évaluation des nouveaux excipients.
- Améliorer la sécurité liée à l'usage des excipients (par exemple la lutte contre la contrefaçon).

Les groupes de travail de l'IPEC couvrent toutes les étapes de la vie d'un excipient et évoluent au gré des nouvelles réglementations : par exemple suite à révision de la réglementation sur les doses acceptables de nitrosamines dans les produits finis, un groupe de travail a été créé pour faciliter les échanges avec les fabricants de médicaments afin de les aider à identifier les potentielles source de contamination dans les excipients (29).

L'IPEC fédération entretient des relations fréquentes avec les autorités de santé mondiales pour porter la voix du secteur de l'excipient dans les réglementations du médicament.

Nous aborderons plusieurs de leurs guides professionnels dans ce travail.

5. L'environnement réglementaire des excipients

5.1. Le contrôle qualité des excipients : les pharmacopées

5.1.1. Les monographies individuelles des pharmacopées

Les excipients pharmaceutiques sont testés en fin de fabrication selon les critères de leur monographie dans le ou les pharmacopée (s).

Les excipients sont formulés dans des produits pharmaceutiques destinés à être vendus dans le monde entier, c'est pourquoi la conformité minimale est de satisfaire aux Pharmacopées Européenne (Ph. Eur.), Américaine (USP/NF) et Japonaise (Japanese Pharmacopeia Excipients) : conformité Ph. Eur/USP-NF/JPE.

La Chine étant un marché très important, la conformité à la Pharmacopée Chinoise (*ChP*) est un avantage commercial considérable.

Les Pharmacopées Européenne (Ph. Eur.) et Américaine (USP/NF) sont reconnues comme des référentiels applicables dans le monde entier. A titre d'exemples, la Russie, l'Inde et une grande partie de l'Afrique suivent les monographies de la Pharmacopée Européenne.

En annexe 1 figure la monographie individuelle de la Pharmacopée Européenne version 11.0 de l'hydroxypropylbétadex pour illustrer le contenu d'une monographie de matière première pharmaceutique.

5.1.2. Les exigences supplémentaires des chapitres généraux des pharmacopées

Les chapitres généraux fournissent des indications supplémentaires aux monographies de chaque substance. On y retrouve, entre autres, la description des méthodes d'analyse, des indications de seuils d'impuretés selon la voie d'administration, les indications sur le conditionnement primaire et secondaire des matières. Les méthodes d'analyse décrites dans les pharmacopées sont obligatoires, si un fabricant veut utiliser une autre méthode, il doit fournir sa description, sa validation et sa comparaison à la méthode de la pharmacopée.

Les chapitres généraux contiennent les réglementations communes qui doivent être prises en compte par tous les fabricants de matières premières à usage pharmaceutique.

Par exemple, en 2014, ICH publie une recommandation sur le contrôle des impuretés métalliques dans les médicaments : ICH Q3D (8).

Cette ligne directrice a complètement modifié le mode de contrôle des résidus de métaux lourds dans les médicaments et par conséquent, dans chacun de ses composants. En effet, chaque test « Métaux lourds » des monographies individuelles est supprimé et remplacé par un unique chapitre général reprenant exactement le texte de la ligne directrice ICH Q3D (30) qui liste la dose quotidienne permise pour chaque métal pour ainsi connaître sa potentielle toxicité et explique comment appliquer les principes d'évaluation du risque pour établir une stratégie de contrôle pour chaque métal.

Seuls les tests des métaux utilisés spécifiquement dans un procédé de fabrication (exemple : le catalyseur Nickel de Raney) sont maintenus dans les monographies individuelles.

Les fabricants de médicaments demandent à tous leurs fournisseurs de matières premières de fournir leur évaluation du risque liée à la stratégie de contrôle des impuretés métalliques afin d'établir leur propre stratégie de contrôle.

a) La fonction de l'excipient dans le médicament

La caractéristique essentielle d'un excipient est sa fonction, son rôle dans la formulation. Les pharmacopées listent donc les informations qui permettent de contrôler la fonction des excipients.

Depuis 2008, la Pharmacopée Européenne a décidé de faire figurer les spécifications facultatives liées à l'usage de l'excipient dans le produit fini dans chaque monographie individuelle sous la section « *FRC – Functionality Related Characteristics* » ou en français « CLF - Caractéristiques liées à la fonctionnalité » :

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligatoire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires. Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la reproductibilité du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres

méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour l'hydroxypropylbétadex utilisé comme agent solubilisant.

Degré de substitution (voir Dosage).

Figure 7 - Extrait de la monographie Ph. Eur. 11.0 hydroxypropylbétadex présentée en annexe 1.

L'extrait de la monographie ci-dessus illustre comment les tests des caractéristiques des excipients liées à la fonctionnalité sont proposés dans la Pharmacopée Européenne. Il est bien souligné que les caractéristiques des excipients ont un impact sur la reproductibilité du procédé de fabrication et la performance du produit fini.

Dans cet exemple c'est le degré de substitution de l'hydroxypropylbétadex (HPBCD) qui influence sa fonctionnalité dans le médicament : la monographie prévoit un degré de substitution molaire de bétadex (BCD) par les groupements hydroxyproyl (HP) entre 0,40 et 1,50 selon l'application souhaitée. Cet excipient est utilisé par voie parentérale ou orale pour augmenter la solubilité et la stabilité des substances actives grâce à sa capacité à complexer les molécules lipophiles (31).

Le Supplément 11.2 de la Pharmacopée européenne qui est entrée en vigueur en Juillet 2023 contient la version révisée de cinq monographies d'excipients, auxquelles a été ajoutée une section sur les caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF). La Ph. Eur. compte donc désormais plus d'une centaine de monographies individuelles comprenant cette section sur environ 2500 monographies (32).

En attendant que chaque monographie intègre ce paragraphe spécifique, les recommandations générales liées à l'usage des excipients dans les produits finis sont regroupées dans le chapitre général 5.15. « *Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients* » (33).

La Pharmacopée Américaine ne fait pas figurer ces spécifications dans les monographies individuelles mais propose un chapitre général très complet qui expose de nombreux exemples de caractéristiques d'excipients pouvant impacter les caractéristiques du médicament. Le chapitre liste, pour chaque fonctionnalité connue (par exemple : fonction d'agent acidifiant ou alkylant de l'excipient), la description de la fonction (par exemple : ajustement du pH), des informations sur les propriétés physiques (par exemple : la taille des particules) et chimiques, le mécanisme d'action de l'excipient, des exemples de formulation nécessitant ce type d'excipient (par exemple : formes liquides), des indications concernant les caractéristiques importantes en lien avec la fonctionnalité (par exemple : solubilité et taille des particules) et enfin les chapitres généraux pouvant être utiles (par exemple : mesure de la distribution granulométrique par tamisage).

De ce fait, les informations contenues dans ce chapitre général sont très utiles lors du développement pharmaceutique.

b) Les travaux d'harmonisation des pharmacopées

Nous l'avons vu, le marché pharmaceutique étant mondial, les fabricants d'excipients doivent tenir compte de toutes les pharmacopées des pays de vente de l'excipient. Leur souhait est de définir une fiche de spécification commune à tous leurs marchés de vente. Dans les faits, ils sont obligés de multiplier les tests pour être conforme à toutes les pharmacopées.

Par exemple, pour le carboxyméthylcellulose de calcium, 37 tests différents sont nécessaires pour établir la conformité aux seules principales pharmacopées mondiales :

- 13 tests pour l'USP/NF
- 13 tests pour la JP
- 11 tests pour la Ph. Eur.

Tandis que seulement 10 tests différents seraient nécessaires si elles étaient harmonisées (34).

La Pharmacopée Chinoise (ChP) est très peu harmonisée avec les trois principales pharmacopées. Les laboratoires doivent produire des rapports de comparaison entre leurs méthodes de contrôle et les méthodes de contrôle décrites dans la Pharmacopée Chinoise. Il est aussi souvent nécessaire de développer de nouvelles méthodes de contrôle pour répondre aux spécifications supplémentaires exigées par la Pharmacopée Chinoise.

Le *Pharmacopeia Discussion Group* (PDG) est un groupe de travail international qui réunit les différents acteurs des pharmacopées mondiales dans le but d'harmoniser les monographies et les chapitres généraux, surtout les méthodes d'analyse.

Le PDG examine les propositions des associations de fabricants de produits pharmaceutiques et d'excipients et sélectionne les méthodes d'analyse et les monographies d'excipients à inscrire à son programme de travail. Afin d'intégrer les problématiques de chacun, le GDP organise sur demande des réunions avec des représentants de l'industrie pharmaceutique et des fabricants d'excipients (IPEC) (35).

A ce sujet, en 2021 l'IPEC a publié un guide méthodologique pour aider les fabricants d'excipients à établir la conformité d'un excipient à plusieurs pharmacopées (36).

5.2. Les bonnes pratiques de fabrication de l'excipient

Les pharmacopées étaient jusqu'à récemment le seul référentiel réglementaire des excipients pour le contrôle de leur qualité. L'encadrement du système qualité n'est que très récente pour les fabricants d'excipients. Les autorités européennes ont souligné, à partir des années 2010, le risque de santé publique lié aux excipients de mauvaise qualité (absence de purification, présence de métaux lourds, malfaçons) pouvant entraîner de graves problèmes chez les patients. L'association IPEC a donc proposé un référentiel unique qui a été reconnu par les autorités et qui est donc aujourd'hui la base des bonnes pratiques de fabrication pour les excipients.

5.2.1. Les directives pharmaceutiques européennes

a) La prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés : la directive 2011/62/CE

Cette directive amende la directive qui encadre le secteur pharmaceutique des médicaments à usage humain : la directive 2001/83/CE, pour faire face au problème de circulation sur le marché de médicaments falsifiés.

Un médicament falsifié est à distinguer d'un médicament présentant des défauts de qualité non intentionnels imputables à des erreurs de fabrication ou de distribution et est défini dans la directive 2011/62/CE comme « *tout médicament comportant une fausse présentation de :*

a) son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;

b) sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ; ou

c) son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ».

Le fabricant de médicament est responsable de l'identification, de la provenance, de la sécurité des excipients qui composent son médicament.

A propos des excipients il est aussi indiqué que : « *Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication appropriées. Cette détermination est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux lignes directrices applicables [...]. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité.* » (26).

Cette directive propose une approche pour faire face à l'hétérogénéité des bonnes pratiques de fabrication en place pour les excipients. Le fabricant de médicament doit déterminer le niveau de bonnes pratiques de fabrication approprié pour l'excipient sur la base d'une évaluation formalisée du risque lié à l'utilisation de cet excipient dans le médicament.

Cette notion est reprise en France dans le code de la santé publique à l'article L.5138-3 (37).

b) L'évaluation formalisée du risque lié à la détermination des BPF appropriées pour les excipients : la directive du 19 mars 2015 (2015/C 95/02)

Cette directive apporte des informations supplémentaires aux fabricants de médicaments qui sont désormais dans l'obligation de documenter une évaluation du risque du niveau de qualité de l'excipient pour chacun des excipients listés dans les CTD de leurs dossiers d'AMM.

Les lignes directrices de cette directive européenne sont intégrées dans la décision du 30 décembre 2016 modifiant les BPF des médicaments dont voici l'explication : *Art. 2. – Il est inséré en partie III de ce même guide, [...], les lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain, telles qu'annexées à la présente décision (1).*

L'ANSM tient compte de cette nouvelle exigence lors de ses inspections à partir de 2016.

Cette directive conseille une approche d'évaluation du risque qui correspond beaucoup à la relation que les fabricants de médicaments et leurs fournisseurs d'excipients doivent développer dans le cadre d'un développement pharmaceutique.

A l'issue de son évaluation, une stratégie de maîtrise des risques, à travers des audits plus ou moins fréquents et/ou des contrôles supplémentaires sur l'excipient, doit être mise en place par le fabricant de médicament.

L'IPEC a publié un guide pratique qui traduit de façon concrète les nouvelles relations entre les fournisseurs d'excipients et leurs clients pharmaceutiques, en conséquence de ces nouvelles directives européennes 2011/62/CE et 2015/C 95/02 (38).

c) La déclaration Matières Premières à Usage Pharmaceutique (déclaration MPUP) de l'ANSM

Pour la transposition française de la directive européenne 2011/62/CE sur les médicaments falsifiés, l'ANSM a décidé de mettre en place un nouvel outil réglementaire lui permettant de recenser et surveiller tous les sites industriels exerçant des activités de fabrication, d'importation et de distribution de Matières Premières à Usage Pharmaceutique (principes actifs, intermédiaires de principes actifs et excipients).

Pour les excipients, les informations contenues dans la déclaration des MPUP sont aussi détaillées que pour les substances actives (nom de la substance, schéma succinct du procédé de fabrication, nom et adresse des sous-traitants de fabrication et d'analyse, identification sur plan du bâtiment où a lieu la fabrication, lieu de stockage). En revanche, contrairement aux substances actives, la validation préalable de la déclaration MPUP par l'ANSM n'est pas nécessaire à la commercialisation d'un excipient. Il faudra cependant qu'elle soit à jour lors d'une inspection de l'ANSM et donc que chaque excipient fabriqué, vendu, distribué par l'entreprise soit déclaré.

d) Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des Excipients

La réglementation européenne que nous venons d'évoquer permet de comprendre la base du système qualité des excipients mais elle ne correspond pas à un guide aussi détaillé que ceux qui existe pour les médicaments et les substances actives (1).

En l'absence d'un guide commun, il était difficile d'avoir une base d'échange entre le client pharmaceutique, responsable du niveau de qualité des excipients contenus dans son médicament, et son fournisseur d'excipients.

Pour pallier le manque de référentiel, les professionnels des excipients se sont regroupés via l'association IPEC pour publier un guide dédié aux excipients pharmaceutiques nommé « IPEC/PQG GMP & GDP ». Il a été finalisé en 2012 et sa dernière version date de 2022 (39).

Les BPF des excipients indiquent que les fabricants d'excipients doivent définir et documenter les utilisations prévues de leurs excipients, et tenir compte de l'impact potentiel sur la sécurité des patients.

Une des annexes du guide indique les exigences supplémentaires des BPF excipients par rapport au socle de la norme ISO 9001 pour permettre aux fabricants certifiés ISO 9001 de mettre à jour leur système qualité avec les éléments spécifiques du secteur pharmaceutique.

Ce guide professionnel est à l'origine de deux normes de certification : une américaine « NSF/IPEC/ANSI 363 GMP standard » (40) ayant pour vocation d'harmoniser la qualité des excipients aux Etats-Unis et une autre à visée internationale nommée « EXCiPACT » (41).

La certification indépendante EXCiPACT est recommandée par les autorités de santé car elle permet de répondre à la nécessité de mieux encadrer la qualité des excipients. De plus, les autorités n'ont pas le temps d'aller inspecter elles-mêmes tous les sites de fabrication d'excipients.

5.2.2. La doctrine de l'ANSM sur les BPF des excipients

L'ANSM indiquait jusqu'à présent sur son site internet que pour les excipients, en l'absence de référentiel opposable dans la réglementation française ou européenne, les recommandations de bonnes pratiques de fabrication et de distribution définies dans le guide métier de l'IPEC (i.e. IPEC/PQG GMP & GDP) doivent être considérées à minima.

Depuis le 22 juin 2022, l'ANSM a acté, dans la publication d'une doctrine (voir annexe 2), le niveau d'exigence attendu lors des inspections des bonnes pratiques de fabrication des fabricants d'excipients.

Leur recommandation est d'inspecter le système qualité pharmaceutique de la fabrication et de la distribution des excipients selon le référentiel métier « IPEC/PQG GMP & GDP » afin de vérifier la prise en compte, a minima, des principes BPF énoncés au chapitre 2.6 des lignes directrices de la directive européenne du 19 mars 2015.

Cela signifie que le guide des BPF des excipients de l'IPEC, provenant des associations professionnelles, vient maintenant renforcer la base légale encadrant la qualité des excipients pharmaceutiques en France. Ce qui permet aux fournisseurs d'excipients de mieux justifier l'investissement financier nécessaire à la mise à niveau de leur système qualité pour satisfaire aux exigences de ce guide métier.

5.3. Informations sur les excipients à mentionner sur l'étiquetage et la notice des médicaments

Cette ligne directrice européenne de Mars 2018 « *Excipient in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* » (42) vient renforcer la sécurité liée à l'utilisation des excipients dans les médicaments suite au constat d'effets indésirables pouvant être liés aux excipients : ces excipients sont appelés « excipients à effet notoire ». Ils doivent obligatoirement figurer sur l'étiquetage externe du conditionnement du médicament quelle que soit la voie d'administration et être associée à une phrase indiquant que les informations de sécurité de l'excipient à effet notoire sont dans la notice. Aussi, depuis 2018, la liste complète des excipients doit figurer sur le conditionnement secondaire des médicaments destinés aux voies parentérale, oculaire et cutanée.

L'Annexe de cette ligne directrice, documentée depuis 2017 par l'EMA (43), liste les mentions obligatoires de sécurité à mentionner sur l'étiquetage ou la notice des médicaments. L'exemple des excipients de la famille des cyclodextrines ci-dessous souligne le lien entre excipient et sécurité du médicament ainsi que l'importance de la prise en compte des excipients dans le développement pharmaceutique.

Voici un extrait de cette Annexe :

Name	Updated on	Route of Administration	Threshold	Information for the Package Leaflet	Comments
Cyclodextrins e.g.: Alfadex Betadex (E 459) γ-cyclodextrin Sulfobutyl-ether-β-cyclodextrin (SBE-β-CD) Hydroxypropyl betadex Randomly methylated β-cyclodextrin (RM-β-CD)	09/10/2017	All	20 mg/kg/day	This medicine contains x mg cyclodextrin(s) in each <dosage unit><unit volume> <which is equivalent to x mg/<weight><volume>>. Do not use in children less than 2 years old unless recommended by your doctor.	Cyclodextrins (CDs) are excipients which can influence the properties (such as toxicity or skin penetration) of the active substance and other medicines. Safety aspects of CDs have been considered during the development and safety assessment of the drug product, and are clearly stated in the SmPC. There is insufficient information on the effects of CDs in children < 2 years old. Therefore, a case by case judgement should be made regarding the risk/benefit for the patient. Based on animal studies and human experience, harmful effects of CDs are not to be expected at doses below 20 mg/kg/day.

Tableau 5 - Informations de sécurité devant figurer sur la notice des médicaments contenant de la cyclodextrine (43).

Traduction du commentaire de la dernière colonne : « Les cyclodextrines (CD) peuvent influencer les propriétés (comme la toxicité ou la pénétration cutanée) de la substance active et d'autres composants du médicament. Les aspects de sécurité des CD ont été envisagés lors du développement et de l'évaluation de la sécurité du médicament et sont clairement indiqués dans le RCP. Il n'y a pas suffisamment d'information sur les effets des CD chez les enfants de moins de 2 ans donc, au cas par cas, le rapport risque/bénéfice pour le patient doit être établi. Basés sur des études animales et humaines, les effets nocifs des CD ne sont pas attendus à des doses inférieures à 20 mg/kg/jour. »

Petit à petit, la Commission Européenne enrichit cette ligne directrice afin de prévenir les effets indésirables liés aux excipients et pour augmenter les informations disponibles sur les excipients pour les futurs développements pharmaceutiques, pour les médecins et les patients (informations de la notice et de l'étiquetage). La dernière mise à jour de l'Annexe date de mars 2022 avec l'introduction des informations liées à la toxicité de l'acide borique.

5.4. La base de données FDA

La base de données de la FDA créée en 2009, nommée « *FDA Inactive ingredients database* » recense les voies d'administration et les teneurs des excipients dans les produits pharmaceutiques approuvés par la FDA. Ces informations facilitent le développement de nouveaux médicaments en renseignant sur la sécurité mais aussi l'efficacité des excipients dans telle ou telle formulation.

Ces informations sont utilisées pour l'évaluation des risques liées au excipients : paramètres critiques de *QbD* (34) et choix du niveau de BPF.

La FDA met à jour cette base de données quatre fois par an : les nouvelles utilisations d'excipients sont ajoutées lorsque de nouveaux médicaments sont commercialisés sur le marché américain. De plus, depuis 2020, la FDA s'est engagée à répertorier la dose maximale journalière pour chacun des excipients recensés dans les AMM américaines (44).

5.5. Les dossiers réglementaires des excipients

Il est possible de déposer des dossiers réglementaires d'excipients auprès des autorités de santé pour transmettre les informations attendues dans le dossier d'AMM. Voici un aperçu des différents modèles mis en place par les autorités de santé.

Pour un excipient bien connu et décrit dans les pharmacopées, les fournisseurs d'excipients doivent garantir la conformité à la pharmacopée et partager quelques informations supplémentaires, sous contrat de confidentialité, avec les fabricants de médicaments.

Pour un nouvel excipient ou pour les substances actives, les autorités de santé ont développé des modèles de dossiers réglementaires comme pour les médicaments : cela permet aux fournisseurs d'excipients de partager directement les informations sur la qualité de leur substance avec les autorités de santé et ainsi éviter de devoir transmettre leur savoir-faire à tous leurs clients.

Les dossiers réglementaires pour les excipients sont facultatifs, à l'exception du marché chinois car l'autorité de santé chinoise les a rendus obligatoires. Pour tous les marchés de vente de l'excipient, ces dossiers réglementaires constituent un véritable avantage commercial : un dossier réglementaire accepté par les autorités de santé rassure sur la conformité de la substance, minimise l'évaluation du risque et décharge les laboratoires pharmaceutiques de renseigner eux-mêmes les informations attendues dans le dossier d'AMM. Cette procédure est un investissement pour les fournisseurs d'excipients mais leur évite aussi le risque de perdre l'exclusivité sur leur savoir-faire.

5.5.1. Le système européen proposé par la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM)

C'est l'EDQM qui a mis en place la procédure de dossiers réglementaires pour les matières premières à usage pharmaceutique.

En effet, un CEP est un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne. Il est spécifique à une substance et peut être soumis à l'EDQM indépendamment de son usage dans un médicament et donc à sa mention dans une AMM. Une fois le certificat CEP obtenu, il peut être référencé dans toutes les AMM dans lesquelles la substance apparaît.

Les caractéristiques des CEP sont les suivantes :

Champ d'application : pour toute substance à usage pharmaceutique (excipient, intermédiaire de substance active, substance active) ayant une monographie à la Pharmacopée Européenne il est possible de déposer un dossier de demande de certification auprès de l'EDQM.

Contenu : sur le même modèle que le dossier CTD de l'AMM du médicament : module 1 (informations administratives), module 2 (résumé des informations qualité critiques) et le module 3 qui contient les informations qualité (composition, fabrication, contrôle).

Le niveau de précision attendu pour chaque section est plus ou moins important selon l'utilisation finale revendiquée dans le dossier : les usages possibles de la substance doivent être listés.

Echanges d'information avec le fabricant de médicament : grâce à l'obtention d'un CEP, le fournisseur d'excipient ne partage que le certificat au lieu du dossier contenant l'ensemble des informations de fabrication et de contrôle.

La liste des CEP autorisés est publiée sur le site de l'EDQM ce qui permet aux laboratoires pharmaceutiques de connaître la liste des fournisseurs d'excipients certifiés.

De la même façon que pour le médicament, si une information du dossier évolue l'EDQM doit être informée : c'est une révision du dossier. Si le changement peut potentiellement affecter la qualité de l'excipient (changement majeur), le CEP changera de numéro et les clients utilisateurs de ce CEP devront modifier le numéro du CEP dans leurs dossiers d'AMM. Ce système permet de garantir que les fabricants de médicaments seront avertis des changements majeurs.

Outre l'Europe, les autorités de santé en Australie, en Afrique du Sud, à Singapour, au Maroc, acceptent les CEP.

C'est un système très avantageux et unique dans le monde qui renforce la surveillance de la qualité des substances couvertes par une monographie et la reconnaissance de ce système par de nombreuses autorités à l'international et qui diminue la charge de travail réglementaire des fournisseurs et préserve leur savoir-faire.

A titre d'exemple, le certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne du mannitol de Roquette Frères délivré par l'EDQM est présenté en annexe 3.

6. Cas des « *Excipient Master File* » (EMF) en Europe

En Europe, il est impossible de soumettre un dossier réglementaire pour un excipient innovant, qui n'a pas encore de monographie dans la Pharmacopée Européenne. Les certificats de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP) ne s'appliquant qu'aux substances possédant une monographie.

L'association professionnelle IPEC Europe a donc créé un groupe de travail pour apporter, au niveau de l'agence européenne du médicament (EMA), un projet de dossier réglementaire (*master file*) propre aux excipients avec ou sans monographie. Les fournisseurs d'excipients européens doivent répondre aux besoins d'excipients innovants (formulation des médicaments biotechnologiques innovants) du marché pharmaceutique ainsi qu'à la croissance des exigences réglementaires impactant leur secteur. Le système d'EMF permettrait de protéger leur savoir-faire, accompagner leurs développements et ainsi rester compétitif face aux Etats-Unis (45).

6.1.1. Le système américain proposé par la FDA

La FDA est la seule autorité des produits de santé aux Etats-Unis car la Pharmacopée Américaine (USP/NF) est un système indépendant privé sans lien avec la FDA. La relation de confiance n'est pas aussi forte que celle qui relie l'EDQM et l'agence européenne (EMA) et les autorités de santé des états membres de l'UE. Contrairement au système de CEP, il n'existe donc pas de lien entre le type de dossier réglementaire des excipients et leur présence ou non sans l'USP/NF.

Les dossiers réglementaires américains sont nommés Drug Master File (*DMF*), il en existe plusieurs types dont les *DMF* de type II pour les substances actives et les *DMF* de type IV pour les excipients.

Les contenus des *DMF* de type II et IV sont presque identiques, cette codification permet d'indiquer l'usage que le fournisseur revendique pour sa substance. Si un laboratoire pharmaceutique souhaite utiliser un excipient pour ses propriétés actives (exemple : des électrolytes ayant un rôle d'excipient et de substance active : chlorure de sodium, le fournisseur aura la possibilité de déposer un *DMF* de type II (substance active) en plus de son *DMF* de type IV (excipient) ou alors choisir de fournir aux laboratoires pharmaceutiques les informations relatives à l'usage en tant que substance active.

Les caractéristiques des *DMF* sont les suivantes :

Contenu : sur le même modèle que le dossier d'AMM des médicaments : module 1 (informations administratives), module 2 (résumés des informations qualité critiques) et le module 3 qui contient les informations qualité (composition, fabrication, contrôle).

Mode d'évaluation : le dossier sera évalué par la FDA conjointement avec l'AMM du médicament. Tant qu'aucun laboratoire ne fait référence au *DMF*, il n'est pas évalué et donc considéré comme inactif. Il obtiendra seulement un numéro de référence.

Relation client/fournisseur : les titulaires de *DMF* fournissent une lettre d'accès (*LoA*) à leurs clients.

La liste des *DMF* est publiée sur le site de la FDA ce qui permet aux laboratoires pharmaceutiques d'aller rechercher des excipients faisant l'objet de *DMF*.

Tout changement majeur impactant la qualité doit être notifié aux clients qui utilisent le *DMF*.

Le fait d'avoir un *DMF* est un avantage compétitif pour la commercialisation des excipients dans les médicaments aux Etats-Unis mais aussi dans de nombreux pays d'Amérique du Sud.

La FDA, comme l'EDQM, ne partage pas les *DMF* avec les autres autorités de santé mais cela reste une assurance pour les autres pays que la substance est contrôlée. Il est donc possible, pour les fournisseurs d'excipients, de délivrer des certificats CEP et des lettres d'accès de *DMF* « *LoA* » pour accompagner leurs clients dans leur soumission d'AMM auprès des autorités dans le monde entier.

Les autorités canadiennes et japonaises ont un système similaire à celui développé par la FDA : *DMF*. Mais au Canada, les CEP européens sont reconnus par l'autorité canadienne (*Health Canada*) dans les AMM canadiennes car l'EDQM partage ses comptes-rendus d'évaluation avec *Health Canada*. Il n'est donc pas nécessaire pour les fabricants d'excipients possédant un CEP, d'enregistrer un *DMF* auprès d'*Health Canada*.

6.1.2. Le système chinois

En Chine, le système d'enregistrement des excipients est une exception : depuis janvier 2018 les dossiers chinois, nommés « *DMF* » sont devenus obligatoires pour les substances actives, les excipients et les conditionnements de médicament.

La plupart des fournisseurs d'excipients hors Chine n'ont pas les ressources humaines adaptées pour le dépôt d'un *DMF* pour chacun de leur excipient utilisé en Chine. Cette nouvelle réglementation est discutée au sein des associations professionnelles car le niveau d'information demandée par l'autorité chinoise CFDA dépasse celui des dossiers européens et américains.

Des informations très confidentielles (plan des locaux, nom de marque des équipements) et n'apportant pas de valeur à l'évaluation de la qualité de la substance, sont demandées ce qui amène les fournisseurs à rester très prudents dans le partage de leurs informations. Les associations professionnelles collectent les expériences des industriels et échangent au maximum avec la CFDA pour prévenir du risque d'espionnage industriel car ces *DMF* chinois contiennent une grande partie du savoir-faire des entreprises européennes.

Aujourd'hui, les exigences réglementaires liées au marché chinois occupent une grande partie des ressources humaines des départements des affaires réglementaires pour la constitution et le dépôt des dossiers, du département contrôle qualité pour le développement et la validation des méthodes chinoises, de l'assurance qualité pour les modifications du procédé de fabrication permettant de répondre aux spécifications de la Pharmacopée Chinoise.

La réglementation chinoise se développe encore de façon très isolée et n'adopte pas forcément les principes communs de l'ICH mais la situation s'améliore avec l'harmonisation de certaines méthodes avec la Pharmacopée Européenne ou l'harmonisation du format des dossiers réglementaires et est décrit dans une ligne directrice ICH : la directive ICH M4Q (24).

7. Les contrats qualité : Quality Agreement (QA)

Le laboratoire pharmaceutique choisit plusieurs fournisseurs pour une même matière première. Cette solution permet de pallier les aléas d'approvisionnement. Un changement de fournisseur nécessite l'homologation de ce nouveau fournisseur, la plupart du temps accompagnée par des audits sur site.

Les dossiers réglementaires sont un avantage commercial pour les fournisseurs d'excipients car ils permettent de minimiser les échanges de documents avec leur client.

Néanmoins, la relation entre le laboratoire pharmaceutique, qui est responsable du médicament qu'il commercialise sur le marché, et ses fournisseurs doit être scellée par des contrats légaux : agrément qualité (*Quality Agreement* : QA), agrément commercial.

Le QA est donc un élément essentiel de la relation entre le fournisseur de matières premières et le client utilisateur ou le distributeur de la substance : toutes les exigences qualité de fabrication et de distribution y sont mentionnées et permettent de sceller la confiance entre les deux parties.

L'association IPEC a développé des modèles de QA (46) d'après la connaissance des besoins de leurs clients pharmaceutiques. Ces modèles sont largement utilisés dans la profession et ont permis de faciliter les échanges avec les laboratoires pharmaceutiques. Cependant, les grands groupes, comme Pfizer ou Sanofi, possèdent leurs propres modèles de QA qu'ils imposent à leurs fournisseurs.

Partie III - Les excipients dans le développement pharmaceutique *Quality by Design*

Les excipients sont utilisés pour formuler une substance active sous forme pharmaceutique administrable aux patients. Bien que considérés comme inactifs, du fait de leur capacité d'inertie vis-à-vis des autres composants et de l'organisme, ils contribuent toutefois à l'efficacité et à la sécurité du médicament.

En effet, c'est la forme galénique du médicament (gélule, solution, capsule) qui conditionne la libération de la substance active dans l'organisme : les excipients sont choisis pour leur fonction dans la forme galénique souhaitée (pharmacotechnie). Ils agissent donc sur la vitesse de dissolution et la mise en solution de la substance active dans l'organisme, sur son profil de libération à partir de la forme galénique, c'est la phase biopharmaceutique qui intervient juste avant l'absorption du médicament. Ils peuvent également être utilisés pour améliorer la biodisponibilité des formes orales en améliorant la solubilité ou en favorisant le passage du médicament à travers les barrières biologiques (34).

De plus, les excipients peuvent augmenter l'efficacité du traitement médicamenteux en améliorant l'observance du patient vis-à-vis de son traitement, en masquant un mauvais goût ou en diminuant la fréquence d'administration grâce aux formes pharmaceutiques à libération prolongée.

La forme galénique, du fait des excipients choisis, a aussi un impact sur la sécurité du médicament en assurant que la concentration en substance active reste en dessous du seuil de toxicité ou du seuil d'apparition des effets indésirables.

De plus, les excipients sont utilisés pour améliorer la stabilité du médicament, par exemple les excipients antioxydants en cas de sensibilité à l'oxydation (34).

Nous allons donc étudier la variabilité des excipients et comment la prendre en considération dans le développement pharmaceutique, enfin nous étudierons l'évolution de la relation des fabricants de médicaments avec les fournisseurs d'excipients pour favoriser un développement pharmaceutique optimal. Le guide IPEC relatif à l'intégration des excipients dans un développement pharmaceutique utilisant l'approche *QbD* (21) a permis de développer une grande partie des concepts évoqués dans cette troisième partie.

1. La variabilité des excipients

1.1. La composition des excipients

Les excipients constituent un groupe de substances très variées qui comprend des solides, des liquides et des gaz. Du point de vue chimique, il y a des gaz simples comme l'azote, des produits chimiques inorganiques comme le chlorure de sodium, des produits chimiques organiques naturels ou synthétiques de tailles variées : de l'éthanol aux esters d'acide gras aux masses molaires très élevées.

La plupart des excipients ne sont pas composés d'une unique substance purifiée. Ils sont de ce fait plus complexes que les substances actives et souvent leur composition est moins bien définie. Il existe même un terme pour désigner les composants de l'excipient autres que la substance principale : « les composants concomitants » (47). Ils ne sont pas considérés comme des impuretés, ils font partie de la composition de l'excipient et participent à sa fonctionnalité. Les monographies individuelles des pharmacopées décrivent cette composition multiple : par exemple l'acide stéarique pharmaceutique peut contenir au minimum 40% d'acide stéarique et jusqu'à 50% d'acide palmitique.

La composition d'un excipient n'observe donc pas les mêmes règles que celle de la substance active dont le composant principal doit être le plus pur possible au risque de compromettre l'efficacité thérapeutique ou la sécurité du patient. Aussi, les excipients ne sont pas ou peu soumis à une phase de purification finale, à l'exception des excipients destinés à être administrés par voie parentérale.

Cela signifie que lorsque le fabricant de médicament doit choisir plusieurs fournisseurs pour un même excipient, il ne peut pas se référer à la conformité de cet excipient aux pharmacopées car deux excipients conformes à la même monographie ne sont pas interchangeables.

En effet, il existe un équilibre entre la composition et la fonctionnalité de l'excipient dans le médicament. Le profil de composition exact de certains excipients complexes n'est parfois pas très bien défini et le lien avec la fonctionnalité de l'excipient dans le médicament et peut ne pas être complètement compris (47).

1.2. La fonctionnalité des excipients

La principale fonction des excipients est la mise en forme galénique du principe actif, ils sont classés en plusieurs catégories selon leur fonction : les émulsifiants, les diluants, les agents de remplissage, les désintégrants, les lubrifiants, les épaississants, les conservateurs.

En industrie pharmaceutique, le terme fonctionnalité est synonyme de performance de l'excipient dans le médicament (48). Comme évoqué ci-dessus, la performance de l'excipient dépend de sa composition et du médicament final (procédé de fabrication et formulation). Un excipient qui fonctionne d'une façon dans un médicament n'aura pas obligatoirement la même performance dans un autre médicament, d'où l'importance des essais lors du développement pharmaceutique.

1.3. La variabilité des excipients

Comme évoqué ci-dessus, les excipients ne sont pas des substances pures et leur composition est intrinsèquement variable. Pour un même excipient, la taille des particules, la masse molaire et la composition chimique peuvent varier d'un fournisseur à l'autre. Selon l'origine de l'excipient, la variabilité peut être causée par la zone géographique d'extraction, des conditions de récoltes différentes, des traitements particuliers (Tableau 6).

Si cette variabilité inhérente n'est pas bien prise en compte lors du développement pharmaceutique, elle peut nuire à la performance et à la robustesse du médicament.

La robustesse est définie comme la capacité à donner des résultats proches en présence de changements de conditions expérimentales susceptibles de se produire dans l'utilisation normale (18), donc c'est la capacité à tolérer la variabilité des données entrant dans un processus. Cette notion est appropriée à l'impact des excipients sur le médicament.

Cependant, le fabricant d'excipients ne pourra pas agir sur toutes les causes de variabilité potentielle d'un excipient, il ne pourra le faire que dans les limites prévues lors de la conception de son système qualité. En revanche, la recherche de contrôle de la variabilité par l'ajout de nouvelles spécifications ou en resserrant une spécification n'augmentera pas forcément la qualité de l'excipient et pourrait au contraire entraîner de nombreux rejets de lots et des ruptures de stock.

Par conséquent, il est préférable de développer des formes pharmaceutiques robustes qui tolèrent une certaine variabilité intrinsèque des excipients plutôt que d'essayer de maîtriser cette variabilité.

Le tableau 6 liste la variabilité potentielle des excipients en fonction de leur origine.

Excipients organiques	Excipients minéraux	Excipients synthétiques
Conditions météorologiques lors de la croissance de la plante, la récolte, le transport, le stockage. Catastrophes naturelles.	Zone géographique d'extraction	Emplacement du puit de gaz ou du pétrole brut : teneur en soufre, métaux lourds, distribution des composants organiques
Conditions environnementales des différentes régions géographiques : niveau de nutriments, métaux lourds, pollution des sols.	Conditions de traitement : température de calcination, type de fraisage	

Tableau 6 - Variabilité potentielle des excipients liées à leur origine (47).

1.4. La notion de grade

Les fabricants d'excipients différencient en « grade » une même entité chimique mais fabriquée et vendue selon les différents cahiers des charges sectoriels : pour un même produit, c'est un grade alimentaire qui sera proposé à des fins de consommation humaine, un grade industriel qui sera vendu pour être formulé dans des produits non consommés comme le papier, le béton et un grade pharmaceutique qui sera vendu aux industries pharmaceutiques.

De la même façon, un même produit peut être utilisé par le client comme excipient ou principe actif (exemple du Glucose 5% de Roquette Frères) selon son rôle dans le médicament. Le niveau de garantie qualité du produit sera différent, notamment du fait des bonnes pratiques de fabrication appliquées lors de la fabrication du produit (BPF des substances actives et BPF des excipients), on obtiendra donc deux grades : le grade excipient ou le grade « actif » qui aura des étapes de fabrication supplémentaires de purification (cristallisation, précipitation).

Chacun de ces grades présente un cahier des charges qui lui est propre, et selon le niveau d'exigences et les ressources utilisées dans l'entreprise pour atteindre tel ou tel niveau de qualité ou de service, le prix du produit sera différent.

Les excipients peuvent aussi être proposés en différents niveaux de qualité en fonction de la voie d'administration ou pour contribuer à différentes fonctionnalités dans le produit fini. Les grades sont souvent différenciés par leurs attributs physiques : plusieurs granulométries, viscosités ; mais aussi selon leur composition chimique : plusieurs degrés de substitution.

Pour illustrer cet exemple, le fabricant d'excipients Roquette Frères a développé et commercialise actuellement cinq grades différents de la substance hydroxypropylbétadex (Figure 8) : 2 grades vendus pour la formulation de formes pharmaceutiques pour la voie orale et 3 grades pour la voie parentérale.

La spécification chimique qui varie ici est le degré de substitution qui va modifier la fonctionnalité de l'excipient qui est d'encapsuler les substances actives pour augmenter leur solubilité. La différence entre les grades pour la voie orale et la voie parentérale est le système qualité appliqué qui est du niveau des BPF des substances actives et l'ajout du test de détection des endotoxines au niveau de la fiche de spécification pour les grades « parentéral » (1).

Le test de détection des substances pyrogènes (qui peut provoquer une fièvre chez le patient), les endotoxines, est obligatoire pour tous les composants entrant dans la fabrication d'un médicament injectable.

KLEPTOSE® HP PARENTERAL GRADE - #346114 Key attributes: Molecular encapsulation, Improve injectable API solubility and/or stability High molecular substitution (MS) = 0.81 - 0.99	KLEPTOSE® HP ORAL GRADE - #346102 Key attributes: Molecular encapsulation, Improve API solubility and/or stability High molecular substitution (MS) = 0.9
KLEPTOSE® HPB PARENTERAL GRADE - #346111 Key attributes: Molecular encapsulation, Improve injectable API solubility and/or stability Medium molecular substitution (MS) = 0.58 - 0.68	KLEPTOSE® HPB ORAL GRADE - #346112 Key attributes: Molecular encapsulation, Improve API solubility and/or stability Medium molecular substitution (MS) = 0.62
KLEPTOSE® HPB-LB PARENTERAL GRADE - #346115 Key attributes: Molecular encapsulation, Improve injectable API solubility and/or stability Medium molecular substitution (MS) = 0.50 - 0.71	

Figure 8 - Les différents grades d'hydroxypropylbétadex proposés par Roquette Frères (49).

2. L'approche QbD appliquée aux excipients

2.1. L'incorporation des excipients dans la formulation

2.1.1. Choix des excipients

Après le choix de la substance active (développement analytique), le développement galénique qui implique le choix des excipients est la première étape du processus de développement d'un médicament. Une mauvaise formulation de la substance active avec les excipients peut altérer la stabilité et la biodisponibilité du médicament (34).

Ils sont choisis en fonction du type de substance active et de ses propriétés (lipophile/hydrophile, chimique/biologique, ...), de la forme galénique souhaitée (comprimé, solution pour administration parentérale, capsule, ...), de la voie d'administration (orale, parentérale, dermique, rectale, ...).

Les excipients n'ont pas d'action pharmacologique, ils doivent être inertes vis à vis du principe actif, vis à vis du patient mais aussi vis à vis du conditionnement. En effet, l'excipient ne doit ni impacter négativement le processus de développement ni être impacté négativement par le processus : compatibilité avec la formulation et le procédé de fabrication. L'absence d'incompatibilité détectée pendant ces études ne signifie pas qu'aucun problème ne surviendra dans le temps lors des études de stabilité. En effet, les études de compatibilité conduiront à l'exclusion de certains excipients mais ne pourront pas prévoir les incompatibilités pouvant survenir à cause d'un composant mineur d'un excipient (composant concomitant) dont la présence serait plus ou moins élevée selon la source de l'excipient, selon le fournisseur. Mais à l'inverse, il ne faut pas exclure trop facilement un excipient qui peut être incompatible avec le procédé seulement dans certaines conditions (par exemple lorsque la température est trop élevée) alors qu'il apporte des avantages fonctionnels au médicament s'il est utilisé dans des conditions appropriées (par exemple en ajoutant l'excipient lorsque la température est suffisamment basse).

Le fabricant de médicament choisit aussi les excipients en fonction de l'expérience acquise lors de ses développements pharmaceutiques précédents, du savoir-faire de ses fournisseurs de matières premières ainsi que de la littérature sur le sujet : par exemple les chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée Américaine sur les caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients (33) et le Manuel des excipients pharmaceutiques (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*) (50).

2.1.2. Conception de la formulation et du procédé de fabrication du médicament

Une fois les excipients sélectionnés, la phase de conception du médicament peut commencer. Les premiers objectifs sont d'établir la formulation et développer le procédé de fabrication. Une fois ces deux objectifs atteints à l'échelle du laboratoire, les étapes suivantes sont nécessaires à un développement selon l'approche *QbD* :

- évaluation des risques des excipients au regard de la formulation et du procédé,
- plans d'expériences (*DoE*),
- identification de l'espace de conception et de la stratégie de contrôle,
- transposition industrielle.

Les plans d'expériences doivent renseigner l'impact de la variabilité des excipients sur les attributs qualité critiques (*CQAs*) du médicament : cet impact est lié à l'usage spécifique d'un excipient dans une application donnée.

2.1.3. Evaluation du risque lié aux excipients

Comme décrit dans la première partie de ce travail, l'évaluation des risques doit évaluer le potentiel de chaque caractéristique de chaque excipient (*Material Attribute*) pouvant avoir un impact sur les performances du médicament (*CQAs/QTPP*) (51).

Pour les excipients pharmaceutiques, le risque peut survenir de plusieurs manières :

- un préjudice direct pour le patient par l'inclusion de l'excipient dans son médicament (par exemple, l'utilisation d'huile d'arachide dans une formulation administrée à un patient allergique à l'arachide),

- préjudice indirect pour le patient car la formulation ne délivre pas le médicament au patient de la manière requise (par exemple, la formulation ne parvient pas à libérer le médicament au débit requis donc l'effet thérapeutique est insuffisant, ou le médicament est libéré trop rapidement et le patient souffre d'effets secondaires).

Il existe d'autres risques potentiels associés à l'utilisation de l'excipient, comme le risque que l'excipient ne fonctionne pas comme prévu, le risque qu'il y ait une interaction imprévue entre l'excipient et la substance active, que l'excipient interfère dans l'absorption, la distribution, le métabolisme, ou l'élimination du médicament.

Pour évaluer ces risques potentiels associés aux excipients, il est nécessaire de prendre en compte les éléments suivants :

- la chimie de l'excipient, y compris son profil de composition,
- les propriétés physiques de l'excipient,
- les caractéristiques microbiologiques d'excipient,
- son utilisation (voie d'administration et forme galénique),
- le procédé de fabrication du médicament,
- les attributs qualité (*CMAs*) nécessaires au produit fini (nécessaire au *QTPP*).

Une fois les excipients à risque identifiés, une évaluation plus approfondie doit être effectuée pour déterminer quels attributs des excipients peuvent devenir des *CMAs* dans cette application et donc avoir un impact sur les *CQAs* du produit fini. Ces attributs qualité critiques potentiels sont ensuite inclus dans les plans d'expériences.

2.1.4. Plans d'expériences

Le résultat de l'analyse des risques a renseigné les *CMAs* qu'il faut inclure dans les plans d'expériences (*DoE*).

Les résultats d'un *DoE* mettent en valeur la relation entre les différents paramètres et la réponse mesurée à un instant *t* seulement, par conséquent, le *QbD* met l'accent sur une vérification et une surveillance continue tout au long du cycle de vie du produit pour garantir la fidélité du modèle et ajuster la stratégie de contrôle selon les besoins.

2.1.5. *Design space* et stratégie de contrôle

L'analyse des résultats des plans d'expériences doit confirmer les attributs qualité critiques (CMAs) et les paramètres du procédé (CPPs) des excipients qui sont ensuite pris en considération dans le *Design Space* et la stratégie de contrôle.

Dans certains cas, il sera nécessaire de justifier auprès des autorités pourquoi tel paramètre d'un excipient n'est pas contrôlé alors qu'il est indiqué comme caractéristique liée à la fonctionnalité (CLF) dans la monographie individuelle de la Pharmacopée Européenne.

Lorsque qu'un excipient risque de provoquer un problème qualité du fait de sa trop grande variabilité, la stratégie de contrôle inclut idéalement une surveillance de plusieurs de ses variables en même temps et en continu tout au long du cycle de vie du médicament : la surveillance multivariée est préférable lorsque la qualité dépend de plusieurs variables qui individuellement peuvent varier sans provoquer de problème mais pouvant être problématique lorsqu'elles varient en même temps.

La surveillance en continu permet d'observer les tendances au lieu d'attendre des résultats hors spécifications (*Out Of Specification, OOS*) : les fabricants de médicaments doivent anticiper la variabilité des propriétés des excipients d'un lot à l'autre et d'un fournisseur à l'autre pour garantir une performance constante des excipients et éviter les ruptures de la chaîne d'approvisionnement.

2.2. Minimisation du risque qualité liés aux excipients : aperçu des outils disponibles

Les informations expliquées ici proviennent du guide IPEC qui apporte des éléments spécifiques pour la prise en compte des excipients dans un développement pharmaceutique *Quality by Design* (21). Les concepts qualité énoncés dans cette sous-partie permettent d'apporter des éléments d'échanges entre les fabricants de médicaments et leurs fournisseurs d'excipients lors de la phase de développement de la formulation et du procédé de fabrication pour anticiper l'impact négatif que peuvent avoir les excipients sur la qualité du produit fini.

2.2.1. Les données inconnues et les incertitudes

Le fabricant de médicaments ne peut se baser que sur les données connues sur les excipients pour établir le *Design Space* et la stratégie de contrôle. Les informations concernant les excipients sont souvent limitées à leur conformité aux Pharmacopées. Dans un développement *QbD*, les données inconnues de l'utilisateur de l'excipient ou du fabricant de l'excipient ou des deux doivent être réduites au maximum. En effet la gestion des risques liés aux excipients exige que l'impact des données inconnues, les incertitudes, soient minimisées. Ce qui est inconnu ne signifie pas inconnaissable : le *QbD* implique plus d'échanges scientifiques et techniques entre les fabricants et les utilisateurs des excipients.

La Figure 9 présente des exemples d'informations sur les excipients pouvant être inconnues à la fois des utilisateurs d'excipients et de leurs fabricants ou d'une des deux parties.

<p>NON</p> <p>Connu de l'utilisateur ?</p>	<p>Les attributs non représentés dans les spécifications pouvant impacter la performance (CQAs).</p> <p>Exemple : la variabilité des excipients produits de façon continue en gros volume n'est pas reflétée dans les certificats d'analyse.</p>	<p>Les interactions de l'excipient avec les CQAs du médicament pouvant mener à des échecs imprévus.</p> <p>Exemple : une caractéristique non critique d'un excipient mais dont la variabilité se révèle critique pour un médicament en particulier.</p>
	<p>OUI</p> <p>Les attributs connus par les 2 parties et indiqués dans la fiche de spécification.</p> <p>Exemple : certificat d'analyse, attributs décrits dans la pharmacopée</p>	<p>Les impacts de l'excipient sur la formulation ou le procédé de fabrication non communiqués par le fabricant de médicament à son fournisseur</p> <p>Exemple : potentielles interactions avec la formulation du médicament qui pourraient être expliquées par le fournisseur</p>
	<p>OUI</p> <p>Connu du fournisseur ?</p> <p>NON</p>	

Figure 9 - Analyse des écarts de connaissance des attributs qualité des excipients (21).

2.2.2. La considération de la complexité des excipients et des procédés de fabrication des médicaments

L'approche *QbD* appliquée aux excipients permet d'intégrer dès la conception du produit fini, la complexité des excipients inhérentes à leur variabilité et la complexité technologiques des procédés de fabrication pharmaceutiques qui comportent de nombreuses étapes dans un seul procédé, plusieurs intermédiaires de synthèse, différents outils de pilotage industriel, autant d'éléments qui ne permettent pas une répétabilité à 100% du procédé (52).

Comme nous l'avons déjà vu, le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments sont traditionnellement encadrés par des réglementations, telle que les Bonnes Pratiques de Fabrication ou les monographies des pharmacopées ne favorisant pas l'accompagnement la prise en compte de la variabilité. La conformité des matières premières aux pharmacopées peut être insuffisante pour comprendre l'impact d'un changement de matière première. Le procédé de fabrication ne sera pas modifié pour accompagner ce changement dans la formulation.



Figure 10 – Procédé de fabrication traditionnel : un procédé figé (21).

Les causes d'incertitudes liées aux excipients (maîtrise uniquement des critères de la pharmacopée), lorsqu'elles sont combinées aux incertitudes pouvant être liées au procédé de fabrication du médicament (processus complexes), peuvent générer des comportements inattendus ayant des impacts disproportionnés risquant d'altérer la qualité du médicament. Le *QbD* permet de mettre en place un système qualité pharmaceutique plus flexible pour faire face aux variations liées aux matières premières.

2.2.3. La Maîtrise Statistique des Processus (MSP) : un outil pour déterminer la capacité d'un procédé de fabrication à faire face aux variations

La Maîtrise Statistique des Processus (MSP) est un outil utilisé en contrôle de la qualité afin de maîtriser un processus. Il permet de déterminer le moment où la variation d'une caractéristique (par exemple d'un attribut qualité critique d'un excipient) peut entraîner une altération du procédé de fabrication et donc la qualité du produit fini. Ainsi, par exemple un processus de fabrication pourra être mis à l'arrêt avant de poursuivre la fabrication de lots de médicaments qui seraient non-conformes.

Selon la MSP, les variations d'un procédé peuvent être dues à des causes appelées « causes communes » ou « causes spéciales » de dérive. Les variations « causes communes » sont inhérentes au procédé de fabrication, ce sont des perturbations normales et attendues intégrées dans un processus de fabrication sous contrôle. Par exemple, un volume de filtration dans un réacteur peut varier d'un lot à un autre de 4000 à 4200 litres, sans pour autant que le procédé soit considéré comme peu robuste (52).

A l'opposé, les « causes spéciales » sont des sources de variabilité externes au procédé de fabrication occasionnelles et incontrôlées (matières premières aux caractéristiques fluctuantes, machines mal réglées, erreurs humaines, changements de température ou de pression, mauvaise lubrification...).

Les « causes spéciales » sont donc par définition imprévisibles, elles ne peuvent pas être prises en compte lors des études expérimentales du développement pharmaceutique, la stratégie de contrôle doit parvenir à les prendre en compte.

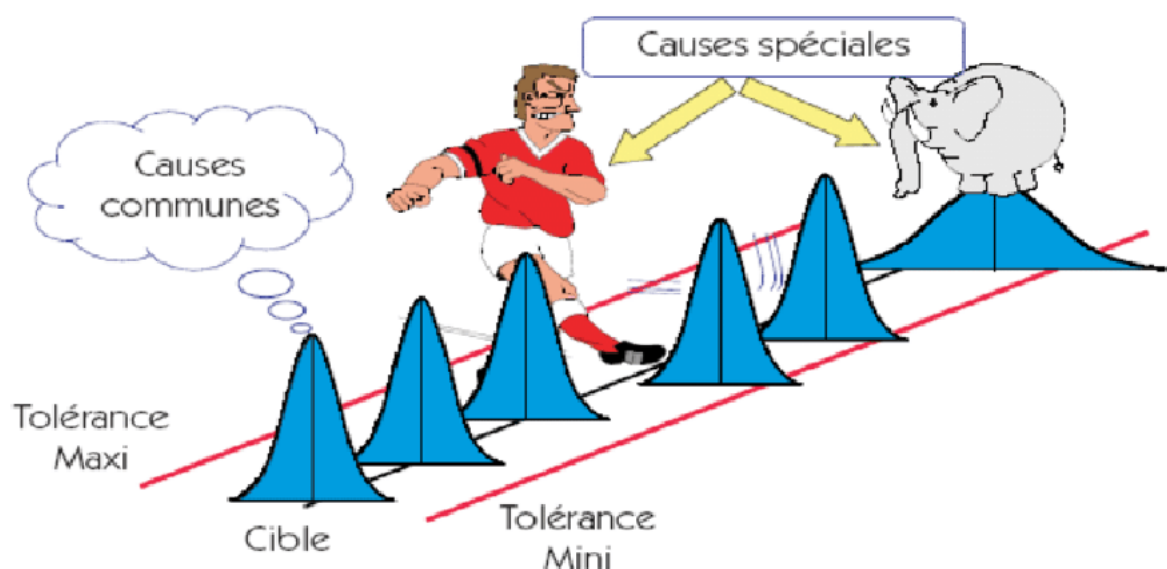


Figure 11 – Illustration des causes communes et des causes spéciales de dérive (52).

Un procédé sous contrôle n'est soumis qu'à des « causes communes » attendues. La répartition globale du procédé suit alors une courbe de Gauss (Figure 11) et est centrée sur la cible. Un procédé dit « hors contrôle » est perturbé par des « causes spéciales » dont la répartition ne suit pas une courbe de Gauss et est décentrée de la cible (52).

En raison de leur complexité, les excipients représentent un réservoir de variation de « cause spéciales » dans le produit fini. Et paradoxalement plus le procédé de fabrication est figé, plus ses spécifications sont strictes, plus le médicament sera sensible à la variabilité des excipients.

La flexibilité intégrée dans les systèmes pour faire face à ces « causes spéciales » est un critère du *QbD* car les médicaments sont sujets à des changements qui s'additionnent tout au long de leur cycle de vie et le système qualité doit être assez souple pour les tolérer.

Un exemple de « cause spéciale » pouvant avoir un impact négatif sur la qualité du produit fini est un changement de fournisseur d'excipient, à priori sans conséquence puisque de qualité équivalente (conforme aux pharmacopées), mais pour lequel les attributs qualité critiques (*CMA*s) n'auraient pas été revérifiées : par exemple le taux de solvant résiduel dans l'excipient faisant basculer le produit fini hors des limites acceptables.

2.2.4. Les états de transition critique spécifiques aux médicaments

De nombreuses formes pharmaceutiques dépendent d'un élément critique lié à un excipient. En physico-chimie, la concentration micellaire critique (CMC) est la concentration de tensioactif dans un milieu au-dessus de laquelle des micelles se forment spontanément. Pour des systèmes gélifiés, la gélification ne se produit qu'au-delà d'une certaine concentration en polymère. Un autre exemple est celui des émulsions, composées de deux phases non miscibles (aqueuse et huileuse) qui se mélangent (huile dans eau ou eau dans huile) dont la stabilité sera fonction du type et de la quantité d'émulsifiant (tensioactif) ajouté.

Ensuite, la fabrication d'un médicament peut aussi dépendre d'une zone opératoire très étroite : on nomme « objectifs technologiques contradictoires » la nécessité de trouver un point d'équilibre entre deux attributs qualité critiques. Par exemple pour la fabrication des comprimés, il y a un risque de sur-granulation lorsqu'on poursuit la granulation au-delà d'un certain point pour fournir de meilleures propriétés de compactibilité aux comprimés au détriment de la dissolution (compactibilité et dissolution).

Cette notion générale de management de la qualité est applicable à tous les secteurs industriels et est très concrète pour les médicaments.

Elle se traduit comme ceci dans l'approche *QbD* : les paramètres influençant ces points critiques des formes pharmaceutiques sont les *CQAs* du médicament. L'attribut qualité d'un excipient (par exemple un tensioactif) qui agit directement sur un *CQA* de la forme galénique sera défini comme critique (*CMA*) car sa potentielle variabilité devra être maîtrisée pour ne pas impacter le procédé de fabrication et par voie de conséquence de la qualité du produit.

C'est le but du *QbD* de définir quels *CMAs* et *CPPs* des excipients peuvent impacter les *CQAs* en lien avec l'état de transition critique de la formulation finale.

2.2.5. Le phénomène de dérive du produit, du procédé, de l'excipient

Lors de la réalisation des plans d'expériences, il est possible qu'un attribut d'un excipient ne soit pas identifié comme critique parce qu'il n'impacte pas les CQAs du médicament de façon immédiate. Il faut donc s'assurer que les excipients jugés non-critiques ne pourront pas causer de problèmes qualité plus tard dans la vie du produit. En effet suite à l'accumulation de changements ; de matières premières, de paramètres de procédé ; même si la conséquence sur la qualité du produit fini a été évaluée à chaque fois, une dérive de tout le système peut être observée et un seul changement peut soudainement provoquer des problèmes inattendus.

De plus, comme illustré sur la Figure 12, même si la variabilité de l'excipient est connue et est tolérée par le procédé de fabrication, l'accumulation de changements pourra provoquer à terme une influence nouvelle d'un attribut qualité d'un excipient (exemple teneur en solvant résiduel) sur un CQA du médicament (par exemple la teneur finale en solvant résiduel).

L'analyse des répercussions de ce concept de dérive du système permet de réduire les risques de rejet de lot ou de faciliter les investigations des causes d'un lot hors spécification.

La Figure 12 ci-dessous illustre la dérive progressive du système vers la limite de criticité ou le moment où un attribut qualité initialement considéré comme non critique, le devient et impacte la qualité finale.

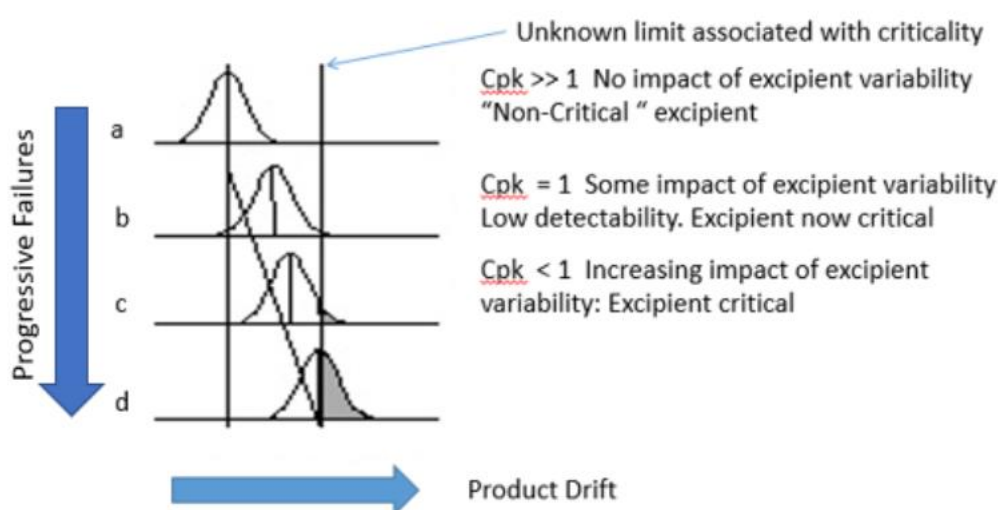


Figure 12 – Schéma représentant la dérive progressive d'un procédé (21).

La limite de criticité est indiquée par la flèche « *unknown limit associated with criticality* » et Cpk indique la capacité du processus à tolérer la variabilité. Sur la figure **a**, la variabilité de l'excipient n'impacte pas le processus, le procédé de fabrication peut tolérer une certaine dérive sans impacter la qualité du produit fini. Sur la figure **b** le processus a dérivé, la variabilité de l'excipient rencontre la limite de criticité : l'excipient devient critique, puis dans les figures suivantes (**c** et **d**) la dérive est telle que le processus n'est plus capable de tolérer la variabilité et des problèmes qualité peuvent maintenant être détectés. Des investigations seront nécessaires pour identifier les « causes spéciales » inconnues ayant mené à cette dérive.

2.2.6. La classification de la criticité des excipients

A la suite de l'expérience acquise en industrie pharmaceutique, la classification binaire des excipients entre « critique » (CMA) et « non critique » peut être jugée trop simpliste et non appropriée à la méthodologie d'évaluation des risques proposée dans la ligne directrice ICH Q9.

Il est préférable de classer la criticité des excipients selon un « spectre d'importance » vis-à-vis du QTPP du médicament (profil qualité cible) et ses attributs qualité critiques (CQAs).

L'approche conseillée par le guide IPEC consiste à classer les excipients comme étant fonctionnels ou basiques (en anglais : *performance excipients* et *basic excipients*) en utilisant une adaptation de Kano (53) :

- Les excipients dits fonctionnels possèdent un ou plusieurs attributs (*Critical Material Attributes*) ayant un impact direct, proportionnel et immédiat sur la qualité du produit fini. Ce sont eux qui seraient qualifiés de critiques dans une approche traditionnelle et donc l'attribut qualité aurait une spécification adéquate pour atteindre la fonctionnalité attendue.

Par exemple, la concentration en tensioactif est un CMA des médicaments sous forme d'émulsion puisque ce paramètre impacte directement la forme galénique du produit. Le tensioactif est donc classé comme excipient fonctionnel.

- Les excipients dits basiques sont ceux dont les attributs qualité (MA) n'ont pas d'impact direct ou immédiat sur la qualité du produit fini s'ils sont ajoutés dans la quantité prévue par la formulation. Il est plus approprié de considérer ces excipients comme potentiellement critiques plutôt que non critiques.

Les modèles de Kano permettent donc de classer les excipients d'une formulation en deux catégories en analysant la satisfaction du client utilisateur de l'excipient : pour les excipients fonctionnels, la satisfaction du client est proportionnelle à la performance de l'excipient et pour les excipients basiques, la satisfaction du client n'est pas corrélée à la performance de l'excipient. Ce sont des modélisations qui traduisent l'importance d'un excipient dans une application donnée, les investissements lors du développement seront plus importants pour les excipients fonctionnels que pour les excipients basiques.

L'application de l'analyse Kano aux excipients dans l'approche *QbD* a été publiée par *Carlin et Wilson* en 2018 et ne sera pas développée dans ce travail (53).

2.2.7. Les attributs qualité critiques des excipients (CMAs : Critical Material Attributes)

Un *CMA* est un attribut physique, chimique ou microbiologique d'un excipient qui doit être spécifié ou contrôlé statistiquement en cours de fabrication pour garantir que les *CQAs* restent conformes tout au long de la vie du médicament. Un attribut qualité peut ne pas figurer dans les spécifications du fournisseur ou dans les monographies des pharmacopées et se révéler critique (*CMA*) dans une application donnée.

Le niveau de contrôle du *CMA* doit être proportionnel au risque d'impact sur la qualité du médicament.

Les *CMAs* sont donc spécifiques du médicament et doivent être distingués des caractéristiques liées à la fonctionnalité (*CLF*) spécifiques à une application. En revanche, les *CLF* doivent être étudiées comme *CMAs* potentiels.

Par exemple, dans les formes dosées solides, la distribution granulométrique est une caractéristique liée à la fonctionnalité (*CLF*) qui ne devient un attribut qualité critique de l'excipient (*CMA*) que si des limites supplémentaires ou plus strictes doivent être imposées en plus des spécifications de la Pharmacopée.

Cependant, la distribution granulométrique n'est pas un attribut qualité pertinent lorsque les excipients sont en solution.

Une autre confusion possible est de considérer les spécifications assurant la conformité aux pharmacopées comme des *CMA*s : ce ne sont pas des *CMA*s mais des standards qualité minimum d'une substance à usage pharmaceutique. Les *CMA*s sont complémentaires à la conformité aux pharmacopées.

Les *CMA*s doivent être discutées dès le début du développement avec les fournisseurs afin de garantir que les limites souhaitées se situent dans les capacités du fournisseur d'excipients. Les fournisseurs peuvent également être en mesure de suggérer d'autres *CMA*s potentiels grâce à la connaissance de son produit dans diverses applications pharmaceutiques.

En pratique les *CMA*s peuvent être utiles pour différentes raisons :

- pour identifier rapidement les lots d'excipients hors spécification,
- pour le contrôle du processus en continu en liant le *CMA* à un signal ou un algorithme de technologie analytique des processus (*Process Analytical Technology, PAT*) (54).

En effet, la technologie analytique des processus (PAT) offre une plus grande flexibilité d'approvisionnement car les spécifications peuvent être moins strictes dans la mesure ou des contrôles compensatoires sont mis en place au cours du procédé de fabrication.

Les attributs critiques des excipients sont ensuite classés en fonction de leur impact sur la sécurité des patients (*CQAs*), leur rôle dans le procédé de fabrication. L'étude d'impact sera différente si l'attribut qualité de l'excipient est classé comme « fonctionnel » ou comme « basique » :

- les attributs qualité « fonctionnels » des excipients seront plus probablement classés comme des attributs qualité critique (*CMA*s) et surveillés comme tel. Par exemple, les attributs du polymère qui contrôlent le taux de libération de la substance active peuvent nécessiter des spécifications (à déterminer expérimentalement) différentes de celles autorisées par la pharmacopée pour garantir une libération efficace dans l'organisme.

Ils sont généralement faciles à identifier et ne nécessitent pas de vérification expérimentale car leur effet et impact sont bien connus.

- les attributs qualité « basiques » des excipients sont plus difficiles à classer en *CMA* ou non car leurs impacts ne se manifestent que dans de rares conditions (dérive du système liée aux changements, défaut majeur de la qualité de l'excipient, erreur opérationnelle).

Au sein des procédés de fabrication développés selon l'approche *QbD* il est plus évident d'identifier ces zones d'ombres grâce aux traitements statistiques de multiples données (plans d'expériences) permettant d'identifier les impacts plus facilement que lors des développements traditionnels où une seule donnée est modifiée à la fois.

En effet, les plans d'expériences (*DoE*) permettent d'identifier et de quantifier les impacts inattendus et significatifs d'un attribut d'un excipient sur un *CQA* du médicament. Si le risque ne peut pas être éliminé ou réduit par des ajustements de formulation ou de procédé, un attribut peut être désigné comme *CMA* pour mieux contrôler son impact dans le temps.

Une fois les *CMAs* déterminés, grâce aux plans d'expériences, ils pourront être intégrés dans l'espace de conception (*Design Space*) associé à une stratégie de contrôle adaptée.

2.2.8. Les avantages de *QbD* appliqué aux excipients au cours du cycle de vie du médicament

Au cours du cycle de vie du produit, si un problème qualité survient à cause d'un attribut qualité d'un excipient auparavant jugé non critique, il existe alors quatre options :

- modifier le processus (modifier les paramètres du procédé de fabrication),
- modifier la formulation (changement de matière première),
- modifier une combinaison de processus et de formulation,
- définir un nouveau *CMA* et une modification de la stratégie de contrôle.

Les trois premières options sont celles utilisées traditionnellement, elles ont pour inconvénient d'entraîner des retards et des dépenses importantes car si la modification impacte les informations déclarées dans le dossier d'AMM, il faut déposer une variation auprès des autorités de santé.

De plus, il est difficile pour les fabricants d'excipients d'investiguer les problèmes qualité rencontrés par leurs clients après la transposition industrielle du médicament, lors de la production en routine. Les difficultés rencontrées ne sont pas obligatoirement visibles et reproductibles en laboratoire, à petite échelle.

Cependant, la quatrième option permise par le *QbD*, est l'ajout un nouveau *CMA* de l'excipient problématique dans le *Design Space*. Cela peut être fait immédiatement car ne nécessite aucune approbation réglementaire préalable.

À plus long terme (à la prochaine opportunité réglementaire), une modification du dossier CTD de l'AMM peut être déposée pour exposer les modifications pérennes de formulation et/ou de procédé, ainsi que la justification du retrait du *CMA du Design Space* car il deviendrait alors redondante et inutile.

L'approche *QbD* permet une réactivité plus importante face aux problèmes qualité liés aux matières premières.

2.2.9. La transposition industrielle du procédé de fabrication

Une fois les plans d'expériences terminés, l'espace de conception et la stratégie de contrôle mis en place, il faut effectuer la transposition industrielle de la fabrication du médicament : du laboratoire de développement à l'atelier de fabrication à l'échelle commerciale. Il faut vérifier que le changement d'échelle n'impacte pas l'espace de conception et la stratégie de contrôle : ces impacts ne sont pas toujours prévisibles.

La théorie d'inclusion des excipients dans un développement pharmaceutique *QbD* est d'une simplicité trompeuse comme le suggère cette formule mathématique (21) :

$$QTPP = \sum CQAs = f(\sum CMAs + \sum CPPs)$$

Cette formule mathématique signifie que le cahier des charges du médicament (son *QTPP*) est atteint si l'ensemble des attributs qualité critiques du médicament (*CQAs*) sont respectés et donc si l'ensemble des attributs qualité critiques des matières premières (*CMAs*) et des paramètres de procédés critique (*CPPs*) sont maîtrisés.

Cela suppose une relation trop simple et linéaire entre l'attribut ou les attributs de l'excipient et la performance apporté par l'excipient au produit fini produit.

Cette approche simpliste suppose aussi que les relations identifiées pendant le développement se maintiennent pendant la mise à l'échelle et tout au long du cycle de vie du produit alors qu'il convient d'être vigilant et de surveiller l'évolution de ces paramètres tout au long de la vie du produit. C'est pour cela que l'approche *QbD* conseille la surveillance continue des paramètres critiques tout au long du procédé de fabrication plutôt que de se focaliser sur les spécifications en fin de fabrication.

3. Un atout majeur du *QbD* : la communication entre les utilisateurs et les fournisseurs d'excipients

Le développement pharmaceutique selon l'approche *QbD* suppose des échanges entre le fabricant de médicament et ses fournisseurs d'excipients plus approfondis que selon l'approche traditionnelle.

Or dans les faits, les échanges entre les deux parties sont souvent assez succincts, le fabricant de médicaments peut se contenter de commander l'excipient via une centrale d'achat et le fournisseur d'excipients faire parvenir la documentation qualité de base, en vigueur à un instant *t*, au moment de la vente. Il n'est pas rare qu'un fabricant d'excipients effectue des changements importants, pour améliorer le rendement de son procédé de fabrication, sans avertir ses clients pharmaceutiques (34). L'amélioration des échanges entre utilisateurs et fournisseurs d'excipients à travers le *QbD* est un levier important de la qualité du médicament.

3.1. La culture pharmaceutique des fournisseurs d'excipients

Les fabricants d'excipients n'ont pas une culture pharmaceutique approfondie puisque leur but est avant tout de fabriquer en gros volume (lot de plusieurs tonnes) des produits destinés à plusieurs types d'industries aux exigences réglementaires variées. Ce sont des industries polyvalentes dont les ressources humaines ont développé une connaissance basique de chaque secteur. Bien sûr, il y a des ressources humaines dédiées pour chaque secteur industriel mais cela ne signifie pas que l'ensemble de l'entreprise (du département achat au département commercial en passant par la production) est à même de comprendre toutes les problématiques complexes propres à l'industrie pharmaceutique.

Par exemple, la maîtrise de la qualité et de la sécurité d'un ingrédient alimentaire est, heureusement, d'un niveau élevé, mais la réglementation qui encadre la fabrication de ces ingrédients alimentaires est différente de celle qui encadre la fabrication des excipients pharmaceutiques.

Bien qu'ayant une connaissance pharmaceutique limitée, ces industries ont une excellente capacité à conjuguer plusieurs référentiels et plusieurs exigences en même temps.

Pour un développement pharmaceutique *QbD* efficace, le fabricant de médicaments doit partager ses contraintes sectorielles avec le fournisseur d'excipients pour recevoir des informations appropriées : dès le début du projet d'un nouveau médicament, il faut mettre en contact le formulateur avec l'expert « applicatif » de l'excipient qui saura expliquer comment l'excipient se comporte en formulation et quels éléments sont vecteurs de sa fonctionnalité. Cela peut aussi inclure un temps initial de formation au *QbD* de la part du formulateur de médicament aux équipes du fabricant d'excipients.

3.2. Evolution de la relation entre fabricants et fournisseurs

Etant donné leurs nombreux secteurs d'activités, les fournisseurs d'excipients peuvent manquer de ressources et de temps pour accompagner l'approche *QbD* de leurs clients pharmaceutiques. De plus, les fabricants de médicament ont tendance à sous-estimer l'avantage des échanges avec les experts applicatifs des excipients qu'ils utilisent. Il est observé que de nombreux fabricants de médicaments préfèrent ajouter plus de variables arbitrairement dans leurs plans d'expériences plutôt que d'inclure les plus pertinentes issues des données spécifiques et des analyses de risques que pourraient leur donner leurs fournisseurs d'excipients (13).

3.2.1. Le partage d'information

Le développement pharmaceutique selon l'approche *QbD* nécessite une mise à niveau de la documentation disponible sur les excipients. La documentation qualité mise en place, satisfaisante depuis des années ne suffit plus à évaluer l'impact des propriétés de la matière première (CMAs) sur les attributs qualité critique (CQAs) des médicaments. Le tableau ci-dessous représente la différence entre les informations partagées couramment par les fournisseurs d'excipients et celles nécessaires au *QbD*.

Informations qualité partagées dans une relation « classique »	Informations supplémentaires pour le développement pharmaceutique <i>QbD</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Spécifications -Caractéristiques Liées à la Fonctionnalité (CLF) de l'excipient -Echantillon/exemple d'emploi -BPF utilisées -Schéma de fabrication simplifié -Engagements qualité : allergènes, OGM, métaux lourds (ICHQ3D), solvants résiduels (ICHQ3C) -Mode de conditionnement/de transport 	<ul style="list-style-type: none"> -Capacité du procédé à tolérer la variabilité -Etudes statistiques des contrôles en cours de fabrication pour chaque CLF -Conformité des matières premières entrantes -Limites et résultats des contrôles en cours de fabrication et de libération -Informations sur la pureté et la stabilité dans le conditionnement final -Echantillons multiples représentatifs de la variabilité (kits <i>QbD</i>)

Tableau 7 - Informations partagées entre le fournisseur et l'utilisateur dans le cadre du *QbD*.

En effet, les documents qualité transmis seront plus détaillés et complexes que lors d'une relation classique, c'est pourquoi un contrat de confidentialité qui protège la propriété intellectuelle et donc le savoir-faire de chacun doit aussi être instauré pour permettre à ces échanges plus approfondis de se réaliser en toute confiance.

Par définition les caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) d'un excipient ne sont pas les mêmes d'une application à l'autre : des échanges personnalisés entre les spécialistes techniques et scientifiques des deux parties sont essentiels à l'approche *QbD*. Ils nécessitent une vraie disponibilité des ressources humaines mais permettront sûrement de gagner du temps plus tard lors de la gestion de potentiels problèmes qualité.

Pour servir de base aux échanges autour du développement pharmaceutique *QbD*, l'IPEC a mis en place des listes de questions devant être abordées entre les deux parties pour le démarrage d'un partenariat *QbD* : : *IPEC QbD checklist for Suppliers* (fournisseurs d'excipients) et : *IPEC QbD checklist for Users* (clients utilisateurs finaux). Ces deux listes sont présentées en annexes 4 et 5. Les éléments principaux sont traduits dans le tableau ci-dessous (55) :

	Checklist <i>QbD</i> à destination des fournisseurs d'excipients	Checklist <i>QbD</i> à destination des utilisateurs d'excipients
Éléments d'une communication efficace	<ul style="list-style-type: none"> - Formation d'une personne dédiée aux problématiques « clients » liées au <i>QbD</i> - Procédure de <i>change-control</i> incluant l'étude d'impact sur les <i>CQAs</i> du médicament - Accord de confidentialité renforcé 	<ul style="list-style-type: none"> - Département des achats des matières premières prenant en compte les aspects <i>QbD</i> pour le choix des excipients - Procédure de <i>change-control</i> incluse dans le <i>Quality Agreement</i> avec le fournisseur
Le produit fini	<ul style="list-style-type: none"> - Connaissance de la fonction de l'excipient dans le médicament du client - Identification des <i>CMAs</i> de l'excipient impactant les <i>CQAs</i> du client - Support client pour optimisation de sa formulation en partageant expérience acquise 	<ul style="list-style-type: none"> - Partage du <i>QTPP</i>, des <i>CQAs</i> du médicament, des <i>CMAs</i> de la substance active, la phase du développement pharmaceutique, l'expérience acquise - Clarifier la fonction de l'excipient dans le médicament
Les <i>CMAs</i> des excipients	<ul style="list-style-type: none"> - Partage de la connaissance des variabilités physico-chimiques connues de l'excipient - Partage des connaissances acquises lors de partenariats pour des applications similaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des <i>CMAs</i> des excipients grâce à l'expérience du fournisseur
Les procédés de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> - Optimisation du procédé de fabrication pour minimiser la variabilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification que les <i>CMAs</i> qui impactent les <i>CQAs</i> sont dans la fiche de spécifications du fournisseur

	<ul style="list-style-type: none"> -Procédé de fabrication suffisamment robuste pour gérer la variabilité des matières premières -CMAs listés dans la fiche de spécification à destination du client -Augmentation du niveau de contrôle des CMAs -Spécifications basées sur les monographies mais aussi sur la capacité du procédé et l'historique de fabrication 	<ul style="list-style-type: none"> -Connaissance de la variabilité des CMAs et de la capacité du procédé de fabrication des excipients
--	--	---

Tableau 8 – Exemples d'informations relatives au partenariat *QbD* entre les utilisateurs et les fournisseurs d'excipients (annexe 4 et 5).

3.2.2. Les échantillons du *QbD*

D'un point de vue pratique, pour définir les limites de son *Design Space*, le fabricant de médicaments doit prendre en compte une variabilité des attributs qualité de l'excipient (exemple : granulométrie) suffisamment large.

Il a donc besoin d'échantillons représentatifs de cette variabilité de l'excipient. L'expérience des échanges autour du *QbD* a montré que les fabricants de médicaments ont mis du temps à comprendre qu'il est impossible pour un fabricant d'excipients de fournir des échantillons représentatifs de chaque limite de spécification. En effets, les excipients sont fabriqués en gros volume, de façon automatisée et en continu, la modification d'un paramètre de façon expérimentale entraine des conséquences multiples difficiles à maîtriser : il y a trop d'interdépendances entre les différents paramètres de production (13).

Les fabricants d'excipients peuvent cependant fournir les différents grades disponibles pour une même substance (plusieurs granulométries, plusieurs niveaux de qualité selon le grade) ainsi que les échantillons de plusieurs lots de fabrication dont les spécifications varient dans les limites de spécifications, ce qui permet déjà de mesurer l'impact de la variabilité de l'excipient sur les CQAs du produit fini (kits *QbD*).

L'association professionnelle IPEC a publié un guide pour expliquer ce qui est possible de proposer par les fabricants d'excipients pour les développements *QbD* (56).

3.2.3. Avantages du support client *QbD*

Pour terminer, l'approche *Quality by Design* comporte un paradoxe avantageux pour les fournisseurs d'excipients. En effet, elle renforce la maîtrise de la qualité du produit fini tout en diminuant les contrôles et en élargissant les spécifications de ses matières premières. Il n'est pas rare d'observer que le *QbD* apporte plus de souplesse aux fournisseurs d'excipients, réduisant ainsi les coûts liés aux traitements des lots hors spécifications, des déviations, aux contrôles analytiques non pertinents. Les fabricants d'excipients remarquent que derrière chaque action mise en place pour un client pharmaceutique, il y a la maîtrise d'un attribut critique pour la qualité de l'excipient qui a été déterminé de façon mathématique et donc rationnelle : la sur-qualité est donc ainsi évitée dans leur usine, réduisant *in fine* les coûts.

Le support client pour la Qualité par la Conception est donc d'abord considéré comme un service rendu dans le but de maintenir ou de créer de nouveaux contrats commerciaux mais il se révèle être un bon investissement pour les fournisseurs d'excipients qui s'y intéressent.

Conclusion

Le concept de *Quality by Design* vient compléter l'approche traditionnelle de *Quality by Testing* dans l'industrie pharmaceutique au début des années 2000. Elle peut être résumée comme permettant « la compréhension des paramètres ayant un impact sur la qualité du produit fini, tels que les fluctuations des processus et des matières premières, pour permettre la conception d'un système qualité robuste qui minimise la variation du produit fini et garantie la cohérence d'un lot de médicament à l'autre » (13).

Cette approche nécessite un dialogue entre le formulateur de médicaments et les experts applicatifs des fournisseurs de matières premières. Ce dialogue peut être intéressant pour les fabricants de médicaments à plusieurs titres.

Tout d'abord, l'industrie de la chimie fine, dont les fournisseurs d'excipients font partie, utilise ces principes de fabrication depuis des décennies sans les nommer sous le terme *QbD* : l'excipient du fait de son origine végétale, minérale, synthétique, est soumis à une grande variabilité de ses matières premières et son procédé de fabrication doit être suffisamment souple pour la tolérer. Aussi, des méthodes de contrôle statistique sont utilisées en routine pour garantir que l'excipient est toujours conforme aux spécifications.

Les fabricants d'excipients doivent aussi avoir un haut degré de compréhension des procédés et des matières premières pour permettre une fabrication continue à très grand volume et cela en restant économiquement rentable. Les compétences des fabricants d'excipients peuvent donc être utiles aux fabricants de médicaments au-delà de ces échanges sur la variabilité des excipients.

De plus, la variabilité des excipients est intrinsèque à leur origine : organique (variabilité saisonnière des matières), minérale, synthétique ; or la maîtrise des changements, grâce aux processus de « *Change control* » (contrôle des changements), principe obligatoire dans l'industrie pharmaceutique, n'est pas fréquente chez les fournisseurs de matières premières destinées à la fabrication d'excipients, seule la conformité aux spécifications est mesurée. Les fabricants d'excipients sont habitués à gérer eux-mêmes un nombre important de variables et d'inconnues et ont donc développé des procédés capables de tolérer la variabilité.

Un autre exemple de savoir-faire industriel que les fournisseurs d'excipients peuvent apporter à l'industrie pharmaceutique est le savoir lié à la fabrication en continu par opposition à la fabrication par lot. En effet, la fabrication continue des substances actives et des médicaments est moins fréquente que pour les excipients. Ses principes ont été décrit récemment dans une ligne directrice ICH Q13 depuis 2021 et la dernière version est entrée en vigueur récemment en Juillet 2023 (57).

L'approche *QbD* comporte aussi des avantages pour les fabricants d'excipients, nous avons vu que leur réglementation est de plus en plus stricte pour protéger le patient des potentiels problèmes de sécurité et d'efficacité dont les excipients peuvent être responsables. L'approche *Quality by Design*, qui étudie l'impact des excipients dans la formulation et dans le procédé de fabrication, permet de renforcer la surveillance de cette catégorie de matière première du médicament souvent sous-estimée.

De plus, l'industrie pharmaceutique a besoin de nouveaux excipients pour la formulation de substances actives innovantes peu solubles ou pour développer de nouveaux systèmes d'administration. Il faut donc développer de nouveaux systèmes réglementaires pour les excipients, pour favoriser leur arrivée sur le marché (*Excipient Master File* : dossier réglementaire pour les excipients nouveaux, sans monographie (45)). Le développement de nouveaux excipients nécessite une communication et un partage d'information (co-développement) élevé entre les fournisseurs d'excipients et les fabricants de médicaments, et cette relation sera d'autant plus facile à mettre en place si les deux parties ont déjà travaillé autour du développement pharmaceutique selon l'approche *QbD*. C'est en cela que le *QbD* est avantageux pour les fournisseurs d'excipients bien que très contraignant à mettre en place dans un premier temps.

Un autre avantage est la minimisation des risques de rupture de médicaments, notamment des médicaments essentiels (58). Nous avons vu que la pandémie de COVID-19 a provoqué des pénuries des chaînes d'approvisionnement de tous les secteurs, l'industrie pharmaceutique et les fabricants d'excipients n'ont pas été épargnés.

Il a été observé que les fabricants de médicaments qui ont mis en œuvre une approche *QbD* pendant le développement de leur produit, incluant l'évaluation du risque de plusieurs sources de matières premières, ont pu faire face aux ruptures d'approvisionnement et poursuivre la fabrication de leurs médicaments (13).

En effet, une évaluation des risques qui répertorie et classe les attributs qualité critiques (*CMAs*) des excipients et leur impact sur les attributs de qualité critiques (*CQAs*) du médicament permet d'accélérer la qualification de nouveaux fournisseurs et ainsi éviter les pénuries lors d'une crise telle que la pandémie de COVID-19.

Pour conclure, dans un dossier de presse du 13 juin 2023 (59), le Ministère de la santé et de la prévention français a présenté les initiatives « France 2030 » pour la relocalisation de la fabrication d'une partie des médicaments essentiels en Europe pour faire face aux pénuries de matières premières et donc de médicaments dans le futur. Cela implique l'émergence de nouvelles sources de matières premières en Europe et donc une proximité facilitant les échanges entre les fabricants et les fournisseurs. En effet, si les matières premières pharmaceutiques d'un médicament fabriqué en Europe proviennent de Chine ou d'Inde, cela ne favorise pas les échanges. Cette proximité peut être utile à la fois dans la maîtrise de la qualité des fournisseurs de matières premières : fréquence des audits qualité sur le site de fabrication ; mais aussi aux échanges privilégiés autour du développement pharmaceutique comme cela a été montré par une communication efficace dans le cadre de l'approche *QbD*.

La compréhension mutuelle de leurs environnements spécifiques devrait permettre aux fabricants de médicaments et aux fournisseurs d'excipients de travailler ensemble à cet objectif dans un souci de santé publique et de service rendu avec l'efficacité nécessaire à tout système industriel c'est-à-dire sans occulter les impératifs économiques de chacune des parties.

Bibliographie

1. ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
2. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. AAPS J. juill 2014;16(4):771-783.
3. ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2023]. L'ANSM, En bref. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
4. Recherche et développement [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
5. ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Nos missions - Assurer la sécurité des produits de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p>
6. ICH Official web site: ICH members and observers [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/members-observers>
7. ICH Official web site: ICH Guidelines [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
8. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 nov 2023]. ICH Q3D Elemental impurities - Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline>
9. Jaussaud P. Les pharmacopées [Internet]. [cité 17 nov 2023] Revue des bibliothèques universitaires de Lyon. Interfaces. Livres anciens de l'Université de Lyon. 2012. Disponible sur: <https://bibulyon.hypotheses.org/1728>
10. ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Pharmacopée. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee>
11. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 17 nov 2023]. EDQM - Contexte & mission - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/background-and-mission>
12. Journal Officiel. Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031933608>
13. Challener C. Bringing Excipients into the Quality-by-Design Paradigm. Pharm Technol. 3 avr 2022;46(4):23-26.
14. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 nov 2023]. EMA: ICH quality guidelines. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/ich/ich-quality>

15. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 nov 2023]. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development - Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
16. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 nov 2023]. ICH Q9 Quality risk management - Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
17. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 nov 2023]. ICH Q10 Pharmaceutical quality system - Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system-scientific-guideline>
18. Tinsson C. Validation des procédés de fabrication : nouvelles réglementations FDA-EMA et application industrielle de la vérification en continu des procédés. 111 pages [Internet] [Thèse d'exercice]. Université Pôle Santé UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014. Disponible sur: <https://nantilus.univ-nantes.fr/vufind/Record/PPN18400845X>
19. Caire M. Application du « Quality by design » dans un centre de développement industriel. 94 pages [Internet] [Thèse d'exercice] . Université de Limoges; 2011 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-40617>
20. Soudant-Depelchin C. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique. 61 pages [Internet] [Thèse d'exercice]. U.F.R. de médecine et pharmacie de Rouen; 2012 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684872>
21. The IPEC Incorporation of Pharmaceutical Excipients into Product Development using Quality-by-Design (QbD) [Internet]. 2020 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
22. Philippoz F, Dennett R. Quality by design: A quick start guide. 1 juill 2012;22:147-53.
23. Briançon M. Application du concept de Quality by Design au développement analytique : méthodologie et réglementations. 98 pages [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de sciences pharmaceutiques et biologiques de Montpellier; 2022 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03998957>
24. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 27 nov 2023]. ICH M4Q Common technical document for the registration of pharmaceuticals human use - quality Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m4q-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-quality-scientific>
25. The IPEC Glossary of Terms and Acronyms [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
26. Official Journal of the European Union. DIRECTIVE 2011/62/EU : prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products [Internet]. juin 8, 2011. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32011L0062>

27. Alerte produit médical N°4/2023 [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/25-04-2023-medical-product-alert-n-4-2023--substandard-\(contaminated\)-syrup-medicines](https://www.who.int/fr/news/item/25-04-2023-medical-product-alert-n-4-2023--substandard-(contaminated)-syrup-medicines)
28. Primard C. Mise en place du guideline excipient dans un établissement pharmaceutique de recherche & développement. 120 pages [Internet] [Thèse d'exercice]. UFR de Pharmacie Grenoble Alpes; 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758021/document>
29. IPEC Questionnaire for Excipient Nitrosamines Risk Evaluation [Internet]. 2023 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/others.html>
30. European Pharmacopoeia. Chapitre général 5.20 Impuretés élémentaires. In: Ph Eur 11.2, 5.20. 2023.
31. KLEPTOSE® hydroxypropyl-beta cyclodextrin parenteral grade [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-hpb-hp-parenteral-grade>
32. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Over 100 excipient monographs now with an FRC section in the Ph. Eur. - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/-/over-100-excipient-monographs-now-with-an-frc-section-in-the-ph.-eur>.
33. European Pharmacopoeia. Chapitre général 5.15 Caractéristiques liées à la fonctionnalité. In: Ph Eur 11.2, 5.15. 2023.
34. Elder D, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients - Quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci. 24 déc 2015;87:88-99.
35. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Pharmacopoeial Harmonisation - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/pharmacopoeial-harmonisation>
36. IPEC. Executing a Multicompndial Compliance Strategy for pharmaceutical Excipients [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
37. Article L5138-3-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404930
38. IPEC. IPEC EUROPE 'HOW-TO' DOCUMENT on Guidelines of 19 March 2015 [Internet]. 2017 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
39. IPEC. The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide [Internet]. 2022 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>

40. NSF/IPEC/ANSI 363-2016 - Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Excipients [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://webstore.ansi.org/standards/nsf/nsfipecansi3632016>
41. Excipact - What Is EXCiPACT? [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.excipact.org/>
42. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 déc 2023]. Excipients labelling. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/excipients-labelling>
43. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 nov 2023]. Annex to the European Commission guideline on « Excipients in labelling and package leaflet of medicinal products for human use ». Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>
44. FDA. Most Recent Changes to the IID Database [Internet]. FDA; 2022 sept [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/most-recent-changes-iid-database>
45. IPEC. Stimuli Article on The case for an Excipient Master File in Europe [Internet]. 2019 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/pps.html>
46. IPEC. The IPEC Quality Agreement Guide and Template(s) [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
47. Markarian J. Mitigating Risk in Formulating with Excipients. Pharm Technol. août 2022;Supplement: Solid Dosage Drug Development and Manufacturing April 2020:20-23.
48. USP-NF. United States Pharmacopeia 41 - National Formulary 36, General Chapter <1059> Excipient Performance [Internet]. 2023. Disponible sur: www.uspnf.com/
49. KLEPTOSE® hydroxypropyl-betacyclodextrin oral grade [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-hydroxypropyl-betacyclodextrin-hpb-hp_oral-grade
50. Rowe RC, Sheskey PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London & Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 888 pages.
51. IPEC. The IPEC Risk Assessment for Pharmaceutical Excipients [Internet]. 2017 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html>
52. Bonnet C. La vérification continue des procédés de fabrication pharmaceutiques : contexte, réglementation et implémentation d'un système CPV au sein d'un site de fabrication de substances actives pharmaceutiques. 84 pages [Internet] [Thèse d'exercice]. UFR Pharmacie de Clermont-Auvergne; 2021. Disponible sur: dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03579838
53. Carlin BAC, Wilson CG. Excipients: Kano Analysis and Quality by Design. In: Tovey GD, éditeur. Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms. Geoffrey D Tovey. London: The Royal Society of Chemistry; 2018. p. 126-148.

54. Center for Drug Evaluation and Research. PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance [Internet]. FDA; 2023 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>
55. Checklist for Excipient Manufacturers/Suppliers [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: <https://studylib.net/doc/18269939/checklist-for-excipient-manufacturers-suppliers>
56. IPEC-AMERICAS. IPEC-Americas Quality by Design Sampling Guide for Excipient [Internet]. 2016 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://ipecamericas.org/news/ipec-americas-publishes-quality-design-sampling-guide-excipient-makers-users-and-distributors>
57. EMA. European Medicines Agency. 2021 [cité 17 nov 2023]. ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and products - Scientific. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>
58. A D, A D. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 nov 2023]. Gestion des pénuries : publication de la liste des médicaments essentiels pour répondre aux besoins prioritaires des Français. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/gestion-des-penuries-publication-de-la-liste-des-medicaments-essentiels-pour>
59. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 nov 2023]. Relocalisations de médicaments essentiels. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/relocalisations-de-medicaments-essentiels>

Table des figures

Figure 1 - Cycle de vie du médicament (4).	5
Figure 2 - Schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament (18).....	12
Figure 3 - Modèle de diagramme d'Ishikawa (19).	17
Figure 4 – Résumé <i>QbD</i> : exemple d'une forme pharmaceutique orale à libération immédiate (2).	19
Figure 5 – Représentation schématique du <i>Design Space</i> (19).	21
Figure 6 – Les différents niveaux de la stratégie de contrôle (2).	23
Figure 7 - Extrait de la monographie Ph. Eur. 11.0 hydroxypropylbétadex présentée en annexe 1.	33
Figure 8 - Les différents grades d'hydroxypropylbétadex proposés par Roquette Frères (49).	54
Figure 9 - Analyse des écarts de connaissance des attributs qualité des excipients (21).	60
Figure 10 – Procédé de fabrication traditionnel : un procédé figé (21).	61
Figure 11 – Illustration des causes communes et des causes spéciales de dérive (52).....	63
Figure 12 – Schéma représentant la dérive progressive d'un procédé (21).....	65

Table des tableaux

Tableau 1 - Terminologie de l'approche <i>QbD</i> du développement pharmaceutique (15).	13
Tableau 2 – Exemple de <i>MA</i> s et de <i>PP</i> s étudiés lors de l'étape de compression d'un médicament (2).	16
Tableau 3 - Méthodologie chronologique du <i>Quality by Design</i>	24
Tableau 4 – Soumission des éléments d'un développement <i>QbD</i> dans le <i>CTD</i> du dossier d'AMM (15).....	26
Tableau 5 - Informations de sécurité devant figurer sur la notice des médicaments contenant de la cyclodextrine (43).	40
Tableau 6 - Variabilité potentielle des excipients liées à leur origine (47).	52
Tableau 7 - Informations partagées entre le fournisseur et l'utilisateur dans le cadre du <i>QbD</i>	73
Tableau 8 – Exemples d'informations relatives au partenariat <i>QbD</i> entre les utilisateurs et les fournisseurs d'excipients (annexe 4 et 5).	75

Annexes

Annexe 1 - Monographie Pharmacopée Européenne « hydroxypropylbétadex »	88
Annexe 2 - Doctrine du 22 juin 2022 de l'ANSM au sujet des BPF des excipients	92
Annexe 3 - Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne du mannitol de Roquette Frères – délivré par l'EDQM.....	94
Annexe 4 : IPEC <i>QbD</i> checklist for Suppliers (fournisseurs d'excipients)	96
Annexe 5 : IPEC <i>QbD</i> checklist for Users (clients utilisateurs finaux)	97

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de salicylate d'hydroxyéthyle dans du tétrahydrofurane R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du tétrahydrofurane R. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du tétrahydrofurane R.

Solution témoin (b). Dissolvez 6,0 mg d'acide salicylique R (impureté A) dans du tétrahydrofurane R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du tétrahydrofurane R.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,8 mg d'impureté C de salicylate d'hydroxyéthyle SCR dans du tétrahydrofurane R, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du tétrahydrofurane R.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R1 (5 μ m),
- température : 35 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : acétonitrile R, solution à 3,8 g/L d'acétate d'ammonium R (20:80 V/V),
- phase mobile B : acétonitrile R,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 15	95	5
15 - 35	95 \rightarrow 20	5 \rightarrow 80
35 - 45	20	80

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 5 μ L.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A, utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au salicylate d'hydroxyéthyle (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- résolution : au minimum 4,0 entre les pics dus au salicylate d'hydroxyéthyle et à l'impureté C.

Calcul des teneurs pour cent :

- pour l'impureté A, utilisez la concentration en impureté A dans la solution témoin (b),
- pour les impuretés autres que A, utilisez la concentration en salicylate d'hydroxyéthyle dans la solution témoin (a).

Limites :

- impureté C : au maximum 0,8 pour cent,
- impureté A : au maximum 0,10 pour cent,
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- total (en excluant l'impureté A) : au maximum 1,0 pour cent,
- seuil de déclaration : 0,05 pour cent.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'eau R.

Sulfates (2.4.13) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 12 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'eau distillée R.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de salicylate d'hydroxyéthyle.

DOSAGE

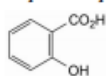
Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 0,125 g de salicylate d'hydroxyéthyle dans 30 mL d'acide acétique glacial R. Ajoutez 10 mL d'acide sulfurique dilué R, 1,5 g de bromure de potassium R et 50,0 mL de bromate de potassium 0,0167 M. Fermez immédiatement la fiole et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Ajoutez 1,5 g d'iodure de potassium R immédiatement après avoir enlevé le bouchon et titrez par le thiosulfate de sodium 0,1 M en ajoutant vers la fin du titrage 1 mL de solution d'amidon R. Effectuez un titrage à blanc. 1 mL de bromate de potassium 0,0167 M correspond à 4,555 mg de $C_9H_{10}O_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

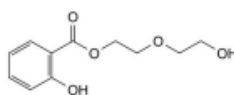
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide 2-hydroxybenzoïque (acide salicylique),



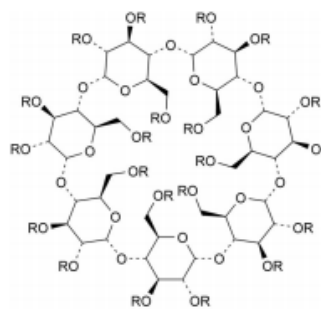
B. éthane-1,2-diol (éthylène glycol),



C. 2-hydroxybenzoate de 2-(2-hydroxyéthoxy)éthyle.



01/2017:1804

HYDROXYPROPYLBÉTADDEX**Hydroxypropylbétadexum**

$R = -[CH_2-CH(CH_3)-O]_n-H$ $n = 0, 1, 2, \dots$

$C_{42}H_{70}O_{35}$ (C_3H_6O) $_x$ avec $x = 7$ SM

DÉFINITION

L'hydroxypropylbétadex (éther 2-hydroxypropylique de β -cyclodextrine) est un éther poly(hydroxypropylique) partiel du bétadex.

Teneur :

- groupes hydroxypropyle par unité d'anhydroglucose, exprimés en substitution molaire SM : 0,40 à 1,50 et teneur égale, à 10 pour cent près, à la valeur indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, amorphe ou cristalline.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le propylène glycol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : hydroxypropylbétadex SCR.

Résultats : le spectre obtenu avec l'hydroxypropylbétadex présente les mêmes bandes d'absorption que celles du spectre obtenu avec l'hydroxypropylbétadex SCR. Du fait des différences dans la substitution de la substance, l'intensité de certaines bandes d'absorption peut varier.

B. Aspect de la solution (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'hydroxypropylbétadex dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R préparée à partir d'eau distillée R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II) même après refroidissement à température ambiante.

Dissolvez 5,0 g d'hydroxypropylbétadex dans 10,0 mL d'eau R en chauffant.

Conductivité (2.2.38) : au maximum 200 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Mesurez la conductivité de la solution S tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 0,600 g d'hydroxypropylbétadex dans de l'eau R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 60,0 mg de bétadex SCR (impureté A) dans de l'eau R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solutions témoins (b), (c), (d), (e), (f). Prélevez des échantillons de la solution témoin (a) et complétez-les avec de l'eau R de façon à obtenir 5 solutions témoins contenant respectivement 0,03 mg/mL, 0,09 mg/mL, 0,45 mg/mL, 0,90 mg/mL et 1,20 mg/mL de bétadex SCR.

Solution témoin (g). Dissolvez 0,15 g d'hydroxypropylbétadex SCR (contenant l'impureté A) dans de l'eau R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,25 \text{ m}$, $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$,
- phase stationnaire : gel de silice 4-nitrophénylcarbamiidesilylé pour chromatographie R ($5 \mu\text{m}$),
- température : 30°C .

Phase mobile :

- phase mobile A : eau pour chromatographie R,
- phase mobile B : eau pour chromatographie R, méthanol R (10:90 V/V),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 5	52	48
5 - 15	52 \rightarrow 0	48 \rightarrow 100
15 - 20	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : détecteur évaporatif à diffusion de lumière ; les réglages suivants ont donné satisfaction ; si les paramètres de réglage du détecteur sont différents, ajustez les réglages de sorte que les critères de conformité du système soient satisfaits. L'utilisation d'un robinet à 2 orifices/6 voies est recommandée pour ne recueillir que le centre des pics

d'hydroxypropylbétadex (technique dite du « heart-cut ») et préserver le détecteur de l'importante quantité injectée d'hydroxypropylbétadex.

- gaz vecteur : azote R,
- débit : 1,5 L/min,
- température de l'évaporateur : 70°C .

Injection : 20 μL .

Temps de rétention : impureté A = environ 4,2 min.

L'hydroxypropylbétadex élué en un pic très large ou en plusieurs pics après l'impureté A. D'autres impuretés typiques éluent ensemble en un seul large pic ou en plusieurs pics groupés, avant l'impureté A.

Conformité du système :

- résolution : au minimum 2,0 entre le pic dû à l'impureté A et le 1^{er} pic dû à l'hydroxypropylbétadex dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) ; si nécessaire, ajustez la température de la colonne (l'abaissement de la température améliore la résolution) ;
- tracez une courbe d'étalonnage en portant en abscisse le logarithme de la concentration en impureté A dans les solutions témoins (b), (c), (d), (e) et (f) et en ordonnée le logarithme de la surface des pics correspondants, en tenant compte de la teneur assignée du bétadex SCR ; le coefficient de corrélation est au minimum de 0,950.

A l'aide de la courbe, calculez la teneur pour cent des impuretés par rapport à la substance desséchée.

Limites :

- impureté A : au maximum 1,5 pour cent,
- somme des impuretés autres que A : au maximum 1,0 pour cent,
- seuil de déclaration : 0,05 pour cent ; ne tenez pas compte des éventuels pics éluant après l'impureté A.

Impureté B. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution d'étalon interne. A 62,5 mg d'éthylène glycol R, ajoutez de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent R.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'hydroxypropylbétadex dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent R.

Solution témoin. Dissolvez 62,5 mg de propylène glycol SCR (impureté B) dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent R. A 1,0 mL de cette solution ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent R.

Colonne :

- matériau : silice fondue,
- dimensions : $l = 30 \text{ m}$, $\varnothing = 0,32 \text{ mm}$,
- phase stationnaire : macrogol 20 000 R (épaisseur du film $1 \mu\text{m}$).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 1,4 mL/min.

Rapport de division : 1:35.

Température :

	Intervalle (min)	Température ($^\circ\text{C}$)
Colonne	0 - 10	150 \rightarrow 200
	10 - 11	200 \rightarrow 240
Chambre à injection		220
Détecteur		240

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL ; un lavage minutieux de la seringue à l'éthanol à 96 pour cent R est nécessaire pour éviter l'occlusion de l'aiguille.

Rétention relative par rapport à l'éthylèneglycol (temps de rétention = environ 7,5 min) : impureté B = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

- **résolution** : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'éthylèneglycol,
- **facteur de symétrie** : au maximum 2,0 pour le pic dû au propylèneglycol.

Calcul des teneurs pour cent : utilisez la méthode de l'étalon interne.

Limite :

- **impureté B** : au maximum 2,5 pour cent.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 120 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'hydroxypropylbétadex.

Contamination microbienne

Si l'hydroxypropylbétadex est destiné à la fabrication de préparations parentérales :

- **DGAT** : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (2.6.12).

Si l'hydroxypropylbétadex n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :

- **DGAT** : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (2.6.12),
- **DMLT** : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (2.6.12),
- absence d'*Escherichia coli* (2.6.13),
- absence de salmonelles (2.6.13).

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 10 UI/g, si l'hydroxypropylbétadex est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33).

La substitution molaire (SM) est calculée à partir du rapport entre le signal dû aux 3 protons du groupe méthyle faisant partie du groupe hydroxypropyle et le signal dû au proton lié au carbone C1 (proton glycosidique) des unités d'anhydroglucose.

Solution à examiner. Introduisez au minimum l'équivalent de 10,0 mg d'hydroxypropylbétadex (préalablement desséché) dans un tube à RMN de 5 mm muni d'une turbine pour enregistrer le spectre en rotation. Ajoutez environ 0,75 mL d'oxyde de deutérium R1. Fermez le tube, mélangez soigneusement et adaptez la turbine.

Appareillage : spectromètre RMN-FT opérant au minimum à 250 MHz, adapté à la mesure des spectres protoniques et à l'analyse quantitative, à une température d'au minimum 25 °C.

Acquisition des spectres RMN ^1H . Réglez les instruments de façon appropriée (fréquence, gain, résolution numérique, rotation de l'échantillon, gradients de champ, réglage de la sonde, résolution/données de mesure, gain du récepteur, etc.) pour obtenir un spectre adapté à une analyse quantitative (*Free Induction Decay*, FID) satisfaisant : pas de distorsion du spectre après la transformée de Fourier et les corrections de phase. Le délai de relaxation doit être adapté à l'angle d'impulsion pour obtenir une relaxation suffisante des protons concernés entre 2 impulsions (par exemple, 10 s pour une impulsion à 90°).

Enregistrez le signal FID, en effectuant au moins 8 accumulations, de façon à obtenir une fenêtre spectrale comprise au minimum entre 0 ppm et + 6,2 ppm, par rapport au signal des protons échangeables (solvant) à + 4,8 ppm (25 °C).

Additionnez des points de valeur zéro de telle sorte que la taille du fichier à transformer soit au moins égale à 3 fois la taille du fichier d'acquisition et effectuez la transformation

de Fourier sans appliquer de correction de Gauss (GB = 0) et en utilisant une multiplication exponentielle avec un facteur d'élargissement de raies d'au maximum 0,2 Hz (LB ≤ 0,2).

Lancez le sous-programme d'intégration après les corrections de phases et la correction de la ligne de base entre + 0,5 ppm et + 6,2 ppm.

Mesurez la surface des pics du doublet issus des groupes méthyle à + 1,2 ppm (A_1) et la surface des pics des signaux issus des protons glycosidiques entre + 5 ppm et + 5,4 ppm (A_2).

La substitution molaire (SM) est obtenue à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1}{(3 \times A_2)}$$

A_1 = surface du signal dû aux 3 protons des groupes méthyle faisant partie des groupes hydroxypropyle,

A_2 = surface des signaux dus aux protons glycosidiques (protons liés au carbone C1) des unités d'anhydroglucose.

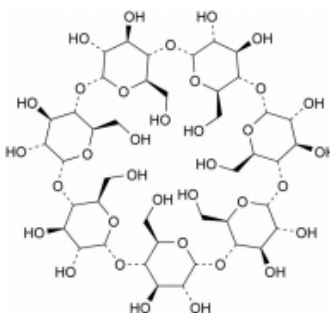
Le degré de substitution représente le nombre de groupes hydroxypropyle par molécule de β -cyclodextrine et il est obtenu en multipliant SM par 7.

ÉTIQUETAGE

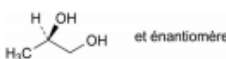
L'étiquette indique :

- la substitution molaire (SM),
- dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS



A. cycloheptakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (bétadex ou cyclomaltoheptaose ou β -cyclodextrine),



B. (2R,3R)-propane-1,2-diol (propylèneglycol).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligatoire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires. Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la reproductibilité du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres

méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour l'hydroxypropylbétadex utilisé comme agent solubilisant.

Degré de substitution (voir Dosage).



01/2022:0337

HYDROXYPROPYLCELLULOSE(2)

Hydroxypropylcellulosum

[9004-64-2]

DÉFINITION

Cellulose partiellement O-(2-hydroxypropylée).

Teneur : 53,4 pour cent à 80,5 pour cent de groupes hydroxypropoxy (substance desséchée).

L'hydroxypropylcellulose peut contenir des agents appropriés pour empêcher l'aggrégation des particules, tels que la silice.

♦ CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou blanc-jaune, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau froide, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le propylène glycol en donnant des solutions colloïdales, pratiquement insoluble dans l'eau chaude. ♦

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g d'hydroxypropylcellulose dans de l'eau R et complétez à 100 mL avec le même solvant. Déposez 1 mL de solution sur une lame de verre et laissez l'eau s'évaporer. Il se forme une mince pellicule.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
Comparaison : hydroxypropylcellulose SCR.

Ne tenez pas compte de pics éventuels à 1719 cm⁻¹.

♦ C. Dans 100 mL d'eau R bouillante, introduisez uniformément 1,0 g d'hydroxypropylcellulose. Agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique à barreau de 25 mm de longueur. Dans un vase à précipiter, ajoutez 50 mL de cette solution à 50 mL d'eau R et introduisez un thermomètre. Agitez au moyen d'un agitateur magnétique sur une plaque chauffante et augmentez la température à un rythme de 2-5 °C/min. La solution devient trouble ou il se forme un précipité floconneux quand la température est supérieure à 40 °C. La solution redevient limpide après refroidissement. ♦

ESSAI

pH (2.2.3) : 5,0 à 8,0.

Introduisez uniformément 1,0 g d'hydroxypropylcellulose dans 100 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R bouillante et agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique.

♦ Viscosité (2.2.10) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Introduisez tout en mélangeant une quantité d'hydroxypropylcellulose correspondant à 6,00 g de substance desséchée, dans 150 g d'eau R chauffée à 90 °C. Mélangez avec un agitateur à hélice pendant 10 min, placez le flacon dans un bain d'eau glacée et continuez à

mélanger dans le bain d'eau glacée pendant 40 min jusqu'à dissolution complète. Ajustez la masse de la solution à 300 g et centrifugez-la pour éliminer les éventuelles bulles d'air. Ajustez la température de la solution à 20 ± 0,1 °C. Déterminez la viscosité à 20 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif et à une vitesse de cisaillement de 10 s⁻¹.

Dans le cas d'un produit de basse viscosité, utilisez une quantité suffisante de substance à examiner pour préparer une solution à la concentration indiquée sur l'étiquette. ♦

Silice : au maximum 0,6 pour cent.

Si l'ajout de silice est mentionné sur l'étiquette et si plus de 0,2 pour cent sont obtenus dans l'essai des cendres sulfuriques, humectez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques avec de l'eau R et ajoutez 5 mL d'acide fluorhydrique R en petites portions. Évaporez à siccité à 95-105 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Refroidissez et lavez les parois du creuset de platine avec 5 mL d'acide fluorhydrique R. Ajoutez 0,5 mL d'acide sulfurique R et évaporez à siccité.

Élevez progressivement la température jusqu'à ce que tous les acides soient volatilisés et calcinez à 1000 ± 25 °C. Laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. La différence entre la masse du résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques et la masse du résidu final correspond à la masse de silice dans la substance à examiner.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'hydroxypropylcellulose.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,8 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxypropylcellulose dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution d'étalon interne. A 10 mL d'o-xylène R, ajoutez 1,0 mL de méthylcyclohexane R et complétez à 50,0 mL avec de l'o-xylène R.

Solution à examiner. A 30,0 mg d'hydroxypropylcellulose (substance desséchée), ajoutez 60 mg d'acide adipique R dans un flacon à réaction de 5,0 mL. Ajoutez 2,00 mL de solution d'étalon interne et 1,0 mL d'acide iodhydrique R. Fermez à l'aide d'un bouchon muni d'un septum. Pesez exactement le flacon à réaction (masse totale avant chauffage). Placez le flacon dans un four ou dans un système de chauffage approprié capable de maintenir la température intérieure à 115 ± 2 °C pendant 70 min, tout en agitant. Laissez refroidir le flacon et pesez exactement (masse totale après chauffage). Si la différence entre la masse totale avant chauffage et après chauffage est supérieure à 10 mg, préparez une nouvelle solution. Après séparation des phases, percez le septum avec une seringue réfrigérée et retirez un volume suffisant de la phase supérieure (solution à examiner).

Solution témoin. Placez 60 mg d'acide adipique R et 2,00 mL de solution d'étalon interne dans un flacon à réaction de 5,0 mL. Ajoutez 1,0 mL d'acide iodhydrique R. Fermez à l'aide d'un bouchon muni d'un septum et pesez exactement. Injectez 25 µL d'iodure d'isopropyle R à travers le septum et pesez à nouveau exactement. Mélangez bien. Après séparation des phases, percez le septum avec une seringue réfrigérée et retirez un volume suffisant de la phase supérieure (solution témoin).

Colonne :

- matériau : silice fondue,
- dimensions : l = 30 m, Ø = 0,53 mm,
- phase stationnaire : méthylpolysiloxane R (3 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 7 mL/min.

Rapport de division : 1:50.

(2) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. Harmonisation du pharmacopée.

Inspection des fabricants d'excipients au regard des dispositions de l'article L.5138-3 du Code de la Santé Publique

1/ Obligations des fabricants de médicaments et des fabricants d'excipients / Rappels législatifs et réglementaires

Obligations des fabricants de médicaments

Articles L.5138-3 et R.5124-49-3 du code de la santé publique (CSP).

Obligations du fabricant de médicaments

- Déterminer les BPF adéquates sur la base d'une évaluation formalisée du risque conforme aux lignes directrices de la Commission européenne du 19 mars 2015 (article L.5138-3 du CSP),
- Être en mesure de documenter les mesures qu'ils ont prises pour s'assurer du respect par leurs fabricants d'excipients des BPF adéquates qu'ils ont déterminées conformément aux dispositions de l'article L.5138-3 du CSP (article R.5124-49-3 du CSP)

Le non-respect de ces obligations par le fabricant de médicaments peut conduire l'Agence à mettre en œuvre des suites administratives notamment rappel à la loi, lettre de mise en garde, injonction, voire décision de police sanitaire, telles que décrites dans les lignes directrices relatives aux suites d'inspection.

(<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/lignes-directrices-relatives-aux-suites-dinspection.pdf>)

Obligations des fabricants d'excipients

Obligations du fabricant d'excipients

Obligation de respecter les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) adéquates déterminées par le fabricant de médicaments sur la base d'une évaluation formalisée du risque conformément aux dispositions de l'article L.5138-3 du CSP et définies contractuellement avec le fabricant d'excipient.

Le non-respect de ces obligations par le fabricant d'excipients peut conduire l'Agence à mettre en œuvre des suites administratives notamment rappel à la loi, lettre de mise en garde, injonction, voire décision de police sanitaire, telles que décrites dans les lignes directrices relatives aux suites d'inspection.

(<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/lignes-directrices-relatives-aux-suites-dinspection.pdf>)

Inspection des fabricants d'excipients au regard des dispositions de l'article L.5138-3 du Code de la Santé Publique

1/ Obligations des fabricants de médicaments et des fabricants d'excipients / Rappels législatifs et réglementaires

Obligations des fabricants de médicaments

Articles L.5138-3 et R.5124-49-3 du code de la santé publique (CSP).

Obligations du fabricant de médicaments

- Déterminer les BPF adéquates sur la base d'une évaluation formalisée du risque conforme aux lignes directrices de la Commission européenne du 19 mars 2015 (article L.5138-3 du CSP),
- Être en mesure de documenter les mesures qu'ils ont prises pour s'assurer du respect par leurs fabricants d'excipients des BPF adéquates qu'ils ont déterminées conformément aux dispositions de l'article L.5138-3 du CSP (article R.5124-49-3 du CSP)

Le non-respect de ces obligations par le fabricant de médicaments peut conduire l'Agence à mettre en œuvre des suites administratives notamment rappel à la loi, lettre de mise en garde, injonction, voire décision de police sanitaire, telles que décrites dans les lignes directrices relatives aux suites d'inspection.

(<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/lignes-directrices-relatives-aux-suites-dinspection.pdf>)

Obligations des fabricants d'excipients

Obligations du fabricant d'excipients

Obligation de respecter les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) adéquates déterminées par le fabricant de médicaments sur la base d'une évaluation formalisée du risque conformément aux dispositions de l'article L.5138-3 du CSP et définies contractuellement avec le fabricant d'excipient.

Le non-respect de ces obligations par le fabricant d'excipients peut conduire l'Agence à mettre en œuvre des suites administratives notamment rappel à la loi, lettre de mise en garde, injonction, voire décision de police sanitaire, telles que décrites dans les lignes directrices relatives aux suites d'inspection.

(<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/lignes-directrices-relatives-aux-suites-dinspection.pdf>)

Annexe 3 - Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne du mannitol de Roquette
Frères – délivré par l'EDQM



European Directorate for the Quality of Medicines
Division Certification of Substances



Certificate of suitability
No. R1-CEP 2000-039-Rev 00

1 *Name of the substance:*
2 **MANNITOL**

3 *Name of holder:*
4 **ROQUETTE FRÈRES**
5 **La Haute Loge**
6 **F - 62080 Lestrem**

7 *Site of production:*
8 **ROQUETTE FRÈRES**
9 **La Haute Loge**
10 **F - 62080 Lestrem**

11 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**
12 **R0-CEP 2000-039-REV 02**

13 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent
14 processes (including purification) for this substance on the site of production mentioned above,
15 F - 62080 Lestrem, we certify that the quality of the substance is suitably controlled by the
16 current version of the monograph MANNITOL no. 0559 of the European Pharmacopoeia, current
17 edition including supplements.

18 In the last steps of the synthesis water is used as solvent.

19 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or animal
20 origin in the manufacture of the substance.

21 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality,
22 safety or efficacy of the substance.

23 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good Manufacturing
24 Practice and in accordance with the dossier submitted.

Postal Address: 226 Avenue de Colmar (entrance rue Schertz) B.P. 907 — F 67029 Strasbourg Cedex 1
Telephone: 03.88.41.30 30 - Fax 03.88.41.27.71 – Web site : <http://www.pheur.org>

- 25 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 26 This certificate is renewed from **1 August 2006** according to the provisions of Resolution AP-
27 CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any
28 subsequent amendment, and the related guidelines.
- 29 This certificate has 29 lines only.



Dr. A. ARTIGES
Director of the Quality of Medicines

Strasbourg, 1 August 2006

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

ROQUETTE FRÈRES, as holder of the certificate of suitability

R1-CEP 2000-039-Rev 00 for MANNITOL

hereby authorises
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing
Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been
made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature *(of the CEP holder)*:

Annexe 4 : IPEC QbD checklist for Suppliers (fournisseurs d'excipients)



Quality by Design Checklist for Excipient Manufacturers/Suppliers

1. Effective Communication

- 1.1. It is defined who within the company is responsible for customer communication with the customer on QbD related topics?
- 1.2 Should it be necessary, is there a process to review and discuss customer 'special' specifications?
- 1.3 Does the change notification procedure include changes which may affect the results for the CQAs even if there is no change to the overall specification?
- 1.4 Is a Confidential Disclosure Agreement needed to protect proprietary information?

2. Development of the Dosage Form

- 2.1 Is it understood what the customer application is for the excipient and have they selected the most appropriate material or grade?
- 2.2 Can any of the variables be categorised as not being Critical Quality Attributes in the customer's specific application and have the relevant Functionality related Characteristics been identified?
- 2.3 Is the customer using the selected excipient at the correct level in the formulation to optimise robustness?

3. Excipient Critical Quality Attributes

- 3.1 Have all potential chemical and physical variables for the excipient been identified?
- 3.2 Is the manufacturing process under sufficient control to be able to relate process parameters to physical or chemical attributes in the product?

4. Equipment and Production

- 4.1. Is the manufacturing process optimised to minimise variability in the product?
- 4.2 Is the manufacturing process sufficiently robust and understood to be able to manage variability in the starting materials?
- 4.3 Is the inherent variability in the starting materials understood, monitored and controlled as much as possible?
- 4.4 Are all the identified CQAs listed in the specification and actual results given on the CoA?
- 4.5 If some parameters identified as CQAs are not monitored routinely in the final product, what is the level of confidence that they are under control?
- 4.6 Are the specification limits for the CQAs based on monograph limits or on production capability/production history?

5. Supply of samples

- 5.1 Are samples for customers available which represent the product at the edges of the published specification limits?
- 5.2 Is the customer willing to work with manipulated samples or 'non pharma' grade samples to assist define the product design space?

Annexe 5 : IPEC QbD checklist for Users (clients utilisateurs finaux)



Quality by Design Checklist for Excipient Users

1. Effective Communication

1. Is the selection of suitable Suppliers discussed and agreed with the Procurement Department?
2. Are contact points at both the Supplier side and the User side identified?
3. Is the existence of a valid confidentiality agreement with right scope and intellectual property status, if required, checked for?
4. Are contacts and confidentiality with the Supplier (Confidential Disclosure Agreement; CDA etc) agreed?
5. Is a Quality agreement addressing change notifications during drug development in place?

2. Development of the Dosage Form

6. Is the pharmaceutical platform and selected excipients defined, i.e. exist information such as target profile of product, development phase, prior knowledge, special requirements (fast disintegration, controlled release etc), type of process (e.g. wet granulation, direct compression) and any specific requirements of the drug substance?
7. Is the function of the excipient in the formulation and which functionality/ functionalities should be added to the dosage form and its process under development, clarified?
8. Are specifications of excipients defined together with the Supplier?
9. Are future needs regarding excipient quantities needed defined?
10. Is the manufacturing site you want to obtain the material from identified?

3. Excipient Critical Quality Attributes

11. Do we have any own, prior knowledge of CQAs of the selected excipients in question and for the process(s) in question?
12. For each excipient chosen, have we agreed on possible CQAs based on User and Supplier experiences from both product and process perspectives?

4. Equipment and Production

13. Are all the agreed CQAs listed in the specifications and actual results given on the CoA by the Supplier? If not, agree on how the CQAs should be measured and controlled (QC).
14. Is it known how the CQAs are set during the excipient manufacturing process and what the process controls are?
15. Is it known if the specification limits for the CQAs are based on monograph limits or on production capability/production history?
16. Is it known what are the expected batch-to-batch and intrabatch (batch uniformity) variation and stability trend in the CQAs?
17. Is it known what the process capability of the excipient is?
18. Are any new CQAs identified during large scale production of the drug product?

5. Supply of samples for development

19. Is it possible to obtain batch sample representative for upper, lower and mid range (so called "QbD kits")?
20. Is it possible to ask for samples of several lots obtained over different time periods?

RÉSUMÉ - Solène DANIEL

Les excipients au sein du développement pharmaceutique

RÉSUMÉ

Les excipients sont les entités chimiques, autre que la substance active, qui composent les médicaments. La plupart d'entre eux ne sont pas constitués d'une unique substance purifiée. Ils sont de ce fait plus complexes que les substances actives et cette particularité participe à leur fonctionnalité dans le médicament. Par ailleurs, l'origine de leurs matières premières (végétales, minérales, synthétiques) leur confère une variabilité qui n'est pas toujours représentée dans leurs monographies des différentes pharmacopées, quand elles existent.

Les excipients sont en proportion majoritaire dans la formulation participent donc pleinement à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, il est essentiel de les considérer à la hauteur de leurs enjeux pour la santé publique.

Les fabricants d'excipients ne sont pas dédiés à l'industrie pharmaceutique, une même matière première peut être utilisée en agroalimentaire, en industrie du papier, en cosmétique ou en pharmacie ; plusieurs systèmes qualité cohabitent dans leurs industries. Les réglementations de la qualité du médicament intègrent progressivement la qualité des excipients : les Bonnes Pratiques de Fabrication relatives aux excipients pharmaceutiques datent de 2015.

Un développement pharmaceutique qui intègre les principes du *Quality by Design* permet de répondre à cette problématique en incluant la potentielle variabilité des excipients dans la conception du produit fini pour minimiser le risque de problème qualité en fin de fabrication. Chaque attribut qualité des excipient (*Material Attributes*), chaque paramètre du procédé de fabrication du médicament (*Process Parameters*) est étudié au regard de son impact sur les attributs qualité critiques du médicament (*Critical Quality Attributes*).

Cette approche, complémentaire des Bonnes Pratiques de Fabrication du médicament, nécessite une meilleure communication et un plus grand partage d'informations entre les fabricants de médicaments et leurs fournisseurs d'excipients ainsi qu'une compréhension mutuelle de leurs environnements spécifiques, dans le but de maintenir la qualité du médicament à toutes les étapes de son cycle de vie.

Mots-clés : excipients, variabilité, réglementation, développement pharmaceutique, quality by design

Excipients in pharmaceutical development

ABSTRACT

Excipients are chemical entities, other than the active substance, that make up medicines. Most of them are not composed of a single purified substance. Consequently, they are more complex than active substances, and this characteristic contributes to their functionality within the medicine. Moreover, the origin of their raw materials (botanical, mineral, synthetic) gives them a variability not always represented in the specifications of their monographs in the various pharmacopeias, when they exist.

As excipients constitute the major proportion in the formulation, they actively contribute to the medicine's quality, safety, and effectiveness of the medicine. It is essential to consider them in proportion to their importance for public health.

Manufacturers of excipients are not solely dedicated to the pharmaceutical industry; the same raw material can be used in food or paper industries, cosmetic, and pharmaceutical industries. Several quality systems coexist within these industries. Regulations concerning the quality of medicines are progressively integrating the quality of excipients: Good Manufacturing Practices related to pharmaceutical excipients date back to 2015.

Pharmaceutical development incorporating the principles of Quality by Design addresses this issue by including the potential variability of excipients in the finished product's design to minimize the risk of quality issues at the end of manufacturing. Each quality attribute of the excipient (*Material Attributes*) and each parameter of the medicine manufacturing process (*Process Parameters*) is studied regarding its impact on the medicine's critical quality attributes.

This approach, complementary to the Good Manufacturing Practices of medicine, requires better communication and greater information sharing between medicine manufacturers and their excipient suppliers. It also necessitates a mutual understanding of their specific environments, aiming to maintain medicine quality at every stage of its life cycle.

Keywords : excipients, variability, regulation, pharmaceutical development, quality by design

