

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Année 2017

N°2017/TOU3/2088

THESE

En vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue
par
MURARO Marlène

le
8 décembre 2017

LA DEMARCHE QUALITY BY DESIGN

JURY

1^{er} assesseur : Monsieur BOUJILA Jalloul : président du jury

2^{ème} assesseur : Madame CAZALBOU Sophie : directrice de thèse

3^{ème} assesseur : Madame LAFONT Jeanine

Remerciements

A Madame CAZALBOU Sophie, directeur de thèse

Professeur de Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Je tiens à vous remercier pour votre aide et votre soutien dans l'élaboration de ce document. J'ai apprécié la qualité de votre enseignement et votre disponibilité tout au long de mes études pharmaceutiques.

A Monsieur BOUJILA Jalloul, président du Jury

Professeur de Chimie Analytique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être président du jury et de vous être rendu disponible pour la soutenance de ma thèse.

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de découvrir un secteur de recherche en chimie analytique, en intégrant votre équipe. J'ai apprécié les conseils que vous m'avez apportés lors de mon stage de Master 1 et espère les avoir appliqués à bon escient lors de la rédaction de ce document.

A Madame LAFONT Jeanine,

Pharmacien Hospitalier, Direction des Achats du CHU de Toulouse

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre équipe pour mon stage de 5^{ème} année. J'ai particulièrement apprécié votre disponibilité et vos conseils afin de tirer le plus grand profit de mon stage à la Direction des Achats.

REMERCIEMENTS

A Madame KHALEF Nawel et Monsieur BAKRI Aziz,

Professeurs du Master 2 Pharmacie Industrielle, Formulation, Procédés, Production (PIF2P) de Grenoble

Je vous remercie pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien tout au long du master et au-delà.

A mes parents,

Je vous remercie de m'avoir soutenue et aidée toutes ces années pour me laisser prendre mon envol.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A Ludovic,

Pour ton réconfort, ta bienveillance et ta présence dans les bons comme les mauvais moments. Je suis heureuse d'être chaque jour à tes côtés.

Avec toute ma tendresse.

A mes amis,

Pour tous ces bons moments passés et à venir.

Avec toute mon affection.

A ma famille,

Pour votre gentillesse, votre soutien et votre générosité.

Avec toute ma reconnaissance.

Table des matières

Glossaire.....	7
Tableau des figures.....	8
Table des tableaux.....	10
Introduction.....	11
Partie 1 : Une nouvelle conception de la Qualité.....	12
I. Présentation des <i>Guidelines</i>	13
I.1. <i>ICH Q8</i> : Développement Pharmaceutique	13
I.2. <i>ICH Q9</i> : Gestion du Risque de la Qualité	14
I.3. <i>ICH Q10</i> : Système de Qualité Pharmaceutique	15
I.4. <i>ICH Q11</i> : Développement et fabrication de substance pharmaceutique (entités chimiques et entités biotechnologiques / biologiques)	17
I.5. Liens entre les <i>Guidelines Q8, Q9, Q10 et Q11</i>	18
II. L'intérêt de la démarche <i>QbD</i>	18
II.1. Méthode traditionnelle versus méthode <i>QbD</i>	18
II.2. Avantages et inconvénients de la méthode <i>QbD</i>	20
Partie 2 : La méthode <i>Quality by Design</i>	22
I. Définition	23
II. Outils du <i>Quality by Design (QbD)</i>	27
II.1. <i>Quality Target Product Profil (QTPP)</i>	27
II.2. <i>Critical Quality Attributes (CQA)</i>	30
II.3. <i>Critical Material Attributes (CMA) / Critical Process Parameters (CPP)</i>	34
II.4. Appréciation du risque	35
II. 4. a. Diagramme d'Ishikawa	35
II. 4. b. Analyse de risque : AMDEC	35
II. 4. c. Matrice d'évaluation du risque	37
II.5. Plans d'expériences (<i>DOE</i>).....	38
II.6. <i>Design Space (DS)</i>	55
II.7. Stratégie de contrôle.....	60
Partie 3 : L'application de la démarche <i>Quality by Design</i>	63
I. L'approche <i>Quality by Design</i> en développement	64
I.1. Phase initiale	65

TABLE DES MATIERES

I.2. Le développement.....	66
II. L'approche du <i>Quality by Design</i> dans la phase de transposition.....	67
III. L'approche <i>Quality by Design</i> en production	71
III.1. La méthode 6 σ	72
III.2. Les cartes de contrôle qualité	74
IV. L'approche <i>Quality by Design</i> au niveau réglementaire	75
Conclusion	77
Bibliographie.....	78
Serment de Galien.....	82

Glossaire

- AC : Article de Conditionnement
- ADR : Analyse De Risque
- AQ : Assurance Qualité
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- *CMA : Critical Material Attribute*
- *CPP: Critical Process Parameters*
- CQ : Contrôle Qualité
- *CQA: Critical Quality Attribute*
- *CPP: Critical Process Parameters*
- *DS: Design Space*
- *GMP: Good Manufacturing Practices*
- MP: Matières Premières
- PA : Principe Actif
- *PAT: Process Analytical Technology*
- *QbD: Quality by Design*
- *QTPP: Quality Target Product profile*
- *TAMC: Total Aerobic Microbial Count*
- *TYMC: Total Combined Yeast and Mould Count*

Tableau des figures

Figure 1 : Triangle représentant l'organisation d'un <i>CTD</i> [3].....	13
Figure 2 : Diagramme de vue d'ensemble de la gestion du risque [4].....	15
Figure 3 : Schéma traduisant les interactions entre les différents documents référentiels de la qualité.....	18
Figure 4 : Schéma du cycle de vie d'un produit [14]	24
Figure 5 : Organigramme des interactions entre la gestion du risque et la démarche <i>QbD</i> [14]	25
Figure 6 : Schéma représentant le concept du <i>QbD</i> [16].....	26
Figure 7 : Diagramme d'Ishikawa.....	35
Figure 8 : Schéma décisionnel de l'attribution du niveau de risque	38
Figure 9 : Schéma illustrant les avantages des plans d'expériences au profil de la démarche "empirique" [25].....	39
Figure 10 : Schéma de la relation entre "facteurs" et "réponses"	41
Figure 11 : Représentation spatiale du "domaine d'étude" [26].....	42
Figure 12 : Représentation de la "surface de réponses" [26]	43
Figure 13 : Courbes d'isoreponses [24].....	43
Figure 14 : Représentation spatiale d'un plan d'expérience à deux niveaux avec deux facteurs	44
Figure 15 : Matrice d'Hadamard d'un plan à deux niveaux et deux facteurs [24].....	46
Figure 16 : Diagramme en barre des effets d'un plan factoriel complet 2^3	46
Figure 17 : Diagramme de Pareto d'un plan factoriel complet 2^3	47
Figure 18 : Représentation d'un plan factoriel complet pouvant être divisé en deux plans factoriels fractionnaires 2^{3-1} (un plan noir et l'autre blanc) [26]	49
Figure 19 : Représentation d'un plan en carré latin [26]	54
Figure 20 : Schéma d'un <i>Design Space</i>	56
Figure 21 : Design Space de la dissolution en fonction de la taille des particules et de la quantité d'eau en deux dimensions	57

TABLE DES TABLEAUX

Figure 22 : Design Space de la dissolution en fonction de la taille des particules et de la quantité d'eau en trois dimensions.....	58
Figure 23 : Graphique en deux dimensions du <i>DS</i> de la friabilité par rapport à la quantité d'eau et à la taille des particules	59
Figure 24 : Graphique du <i>DS</i> combinant les deux <i>CQA</i> en fonctions des deux paramètres....	59
Figure 25 : Schéma représentatif de la stratégie de contrôle à travers la méthode <i>PAT</i>	60
Figure 26 : Schéma des différentes étapes du développement d'un nouveau produit	65
Figure 27 : Schéma des différentes étapes de la phase de transposition	68
Figure 28 : Courbe de Gauss représentant la méthode 6σ	72
Figure 29 : Exemple d'une carte de contrôle	74

Table des tableaux

Tableau I : Les différents méthodes du développement pharmaceutique [10]	19
Tableau II : Liste des avantages et inconvénients du <i>QbD</i> [11]	20
Tableau III : Trame d'un <i>QTPP (Quality target Product Profile)</i> [14] [17] [18].....	27
Tableau IV : Exemple d'un document pour les <i>CQA</i> d'un comprimé non enrobé [18].....	31
Tableau V : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets , et de leur Criticité.....	36
Tableau VI : Matrice d'évaluation du risque	37
Tableau VII : Matrice d'expérience d'un plan d'expérience à deux niveaux avec deux facteurs [24] [26]	44
Tableau VIII : Matrice des effets [24]	45
Tableau IX : Matrice des effets d'un plan factoriel fractionnaire 2^{4-1}	52
Tableau X : Transcription des plans de Plackett et Burman en Table de Taguchi	53

Introduction

La démarche *Quality by Design* est apparue au début du siècle grâce à l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*FDA*)¹. Celle-ci propose d'intégrer la qualité dès le début de la conception d'un nouveau produit, dans le but de diminuer les contrôles en fin de production et donc de favoriser la libération en temps réel des lots. Cette nouvelle manière de penser et de travailler se base sur les connaissances scientifiques tout au long du développement du produit, dans le but de maîtriser le procédé de fabrication, et donc de pallier à certaines variations. La méthode traditionnelle est une approche minimaliste alors que le concept de la qualité par la conception (*QbD*) est une approche globale. Grâce à cette démarche, l'approbation du dossier de soumission d'AMM par les autorités réglementaires est facilitée.

L'objectif de cette thèse est de promouvoir le *Quality by Design* au sein des entreprises pharmaceutiques. Ce document a pour but de favoriser la compréhension de ce nouveau concept et d'expliquer de manière détaillée cette démarche.

Dans un premier temps, seront présentées les directives réglementaires permettant la mise en place et la réalisation de cette nouvelle méthode, puis les outils du *QbD* seront développés. Enfin nous terminerons par la place de cette démarche au sein de l'industrie pharmaceutique.

Dans le présent document, les termes employés pour désigner des personnes sont pris au sens générique ; ils ont à la fois valeur d'un féminin et d'un masculin.

¹ *FDA "Food and Drug Administration"*

Partie 1 : Une nouvelle conception de la Qualité

I. Présentation des *Guidelines*

En 1990, la Conférence Internationale pour l’Harmonisation des exigences techniques et pour l’enregistrement des médicaments à usage humain² (*ICH*), voit le jour [1]. Depuis sa création, ce Conseil ne cesse d’accroître l’harmonisation des normes à travers la rédaction de lignes directrices (*guidelines*), entraînant une augmentation de la sécurité, de l’efficacité et de la qualité des produits.

I.1. *ICH*³ Q8 : Développement Pharmaceutique⁴

Cette guideline se décline en deux parties dont la première décrit le contenu suggéré dans la section 3.2.P.2 du module 3 du *CTD* (*Common Technical Document*) *ICH M4* [2], relatif à la qualité du médicament (produit fini) pendant la phase de développement pharmaceutique, lors de la rédaction du dossier de soumission d’AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

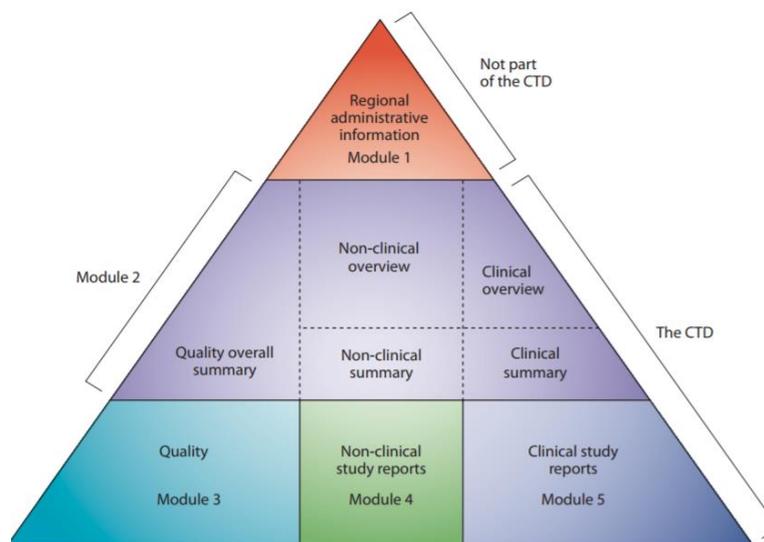


Figure 1 : Triangle représentant l'organisation d'un CTD [3]

Cette partie encourage la transmission des connaissances scientifiques acquises au cours du développement, et démontre une maîtrise des procédés de fabrication, de stockage

² *The International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

³ *ICH: "International Conference on Harmonisation"*: Conférence International sur l’Harmonisation

⁴ Traduction de "*Pharmaceutical Development*"

et de conditionnement. A terme, ces résultats scientifiques donnent une certaine souplesse aux autorités réglementaires, en vue de l'enregistrement du dossier de soumission d'AMM.

La deuxième partie de l'ICH Q8(R2) détaille la démarche *Quality by Design (QbD)* par la définition des outils, essentielle à cette méthode :

- *QTPP (Quality Target Product Profil)*: représente la rubrique « produit » du cahier des charges
- *CQA (Critical Quality Attributes)*: caractéristiques critiques qui définissent l'exigence du niveau de qualité recherché pour le produit fini
- *CMA (Critical Material Attributes)*: attributs des matières premières jugés comme critiques, car ils peuvent impacter la qualité du produit
- *CPP (Critical Process Parameters)*: paramètres du procédé de fabrication (mais aussi de stockage, de conditionnement, et de transport) considérés comme critiques, car ils peuvent influencer sur la qualité du médicament
- *Design Space (DS)*: il s'agit d'un espace de conception dans lequel nulle variation (des procédés ou des matières premières) n'a de répercussion sur la qualité désirée pour le produit fini

Cette dernière section confère des indications sur le moyen d'utiliser ces outils et la démarche à adopter lors du développement d'un nouveau produit.

1.2. ICH Q9 : Gestion du Risque de la Qualité⁵

Cette *guideline* transmet les principes et outils suffisants à la gestion du risque de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elle s'applique à tous les stades du cycle de vie d'un médicament (développement pharmaceutique, transfert, production, distribution, contrôle et réévaluation des procédés) [4]. L'objectif est d'encourager l'amélioration à travers les connaissances enregistrées sur les matières premières (solvants, substances actives, excipients, articles de conditionnement). Les deux grands principes de la gestion du risque de la qualité sont :

⁵ Traduction de "Quality Risk Management"

- L'évaluation du risque de la qualité basée sur des connaissances scientifiques est liée à la protection des patients [4]
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du management du risque de la qualité, doit être proportionnel au niveau de risque[4]

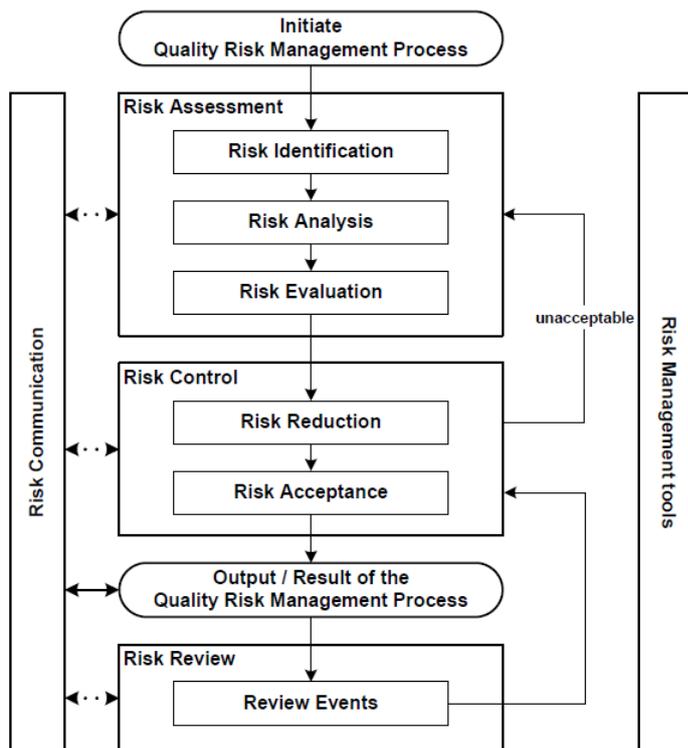


Figure 2 : Diagramme de vue d'ensemble de la gestion du risque [4]

L'ICH Q9 propose trois niveaux de gestion du risque : cela débute par l'analyse du risque, puis enchaîne avec le contrôle de ce risque et se termine par la révision de celui-ci.

1.3. ICH Q10 : Système de Qualité Pharmaceutique⁶

Cette ligne directrice dépeint un modèle global de système de qualité fondé sur la conception de qualité de l'organisation internationale de normalisation, dans laquelle sont impliquées les exigences des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ce document est élaboré par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et se divise en deux parties. La première est relative aux médicaments à usage humain et la seconde concerne les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments [5]. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) les Bonnes Pratiques de Fabrication se définissent comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont

⁶ Traduction de "Pharmaceutical Quality System"

fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » [6]. Les BPF⁷ se retrouvent dans toutes les étapes de la production d'un produit ainsi que de son conditionnement. Cela comprend [5] [6] :

- Un procédé de fabrication défini avec des étapes critiques fixées.
- Des locaux, du stockage, et un transport adaptés au produit fabriqué.
- Du personnel en production et en contrôle qualité, formé et qualifié.
- Des installations adaptées et qualifiées.
- Des instructions et modes opératoires rédigés et validés.
- La traçabilité du produit fabriqué à travers les dossiers de lots.
- Des enregistrements et analyses des réclamations clients et des rappels de lots.
- Un audit interne contrôlant l'application des BPF et promouvant l'amélioration de celles-ci.

Les BPF stipulent que la notion de qualité doit être intégrée dès la fabrication du produit, et non pas seulement à la fin de la chaîne de production sur le produit fini [5] [6]. Elles servent aussi de soutien aux guidelines Q8 et Q9 décrites auparavant qui viennent compléter et renforcer les normes ISO⁸ et les BPF en allant plus loin. L'ICH Q10 a pour vocation de promouvoir l'innovation, l'amélioration continue et de consolider les liens entre le développement et la production. Elle s'applique à toutes les étapes du cycle de vie du médicament, allant jusqu'à sa mise sur le marché et même après arrêt de sa commercialisation (conservation de la documentation, des échantillons, évaluation continue des produits et retour d'informations). Les objectifs de cette directive sont [7] :

- L'assurance de la réalisation du produit pharmaceutique :
Cela passe par l'instauration et le maintien d'un système capable de répondre aux besoins des clients.
- L'établissement et le maintien d'une phase de maîtrise :
Il faut créer des systèmes permettant de surveiller et de contrôler la performance des procédés et la qualité des produits.

⁷ BPF « Bonnes Pratiques de Fabrication »

⁸ ISO "International Standardisation Organisation"

- Faciliter l'amélioration continue :

L'objectif est d'identifier les caractéristiques et les paramètres pouvant être améliorés, de mettre en œuvre les actions appropriées, d'abaisser le nombre de variabilités et d'accroître les innovations.

I.4. ICH Q11 : Développement et fabrication de substance pharmaceutique (entités chimiques et entités biotechnologiques / biologiques)⁹

Cette ligne directrice, apparue en 2012, promeut la sécurité, l'efficacité et la qualité du principe actif produit. Le développement de celui-ci se déroule de la même manière que pour un produit pharmaceutique. Nous pouvons distinguer un parallèle entre cette guideline et l'ICH Q8 pour le développement de produit pharmaceutique. La différence notable est en fait que la fabrication d'une substance pharmaceutique doit répondre aux recommandations des directives Q6A « *Spécifications : procédures de test et critères d'acceptation pour les nouvelles substances pharmaceutiques et nouveaux produits pharmaceutiques : substances chimiques* »¹⁰ [8] et Q6B « *Spécifications : procédures de test et critères d'acceptation pour les produits biotechnologies / biologiques* »¹¹ [9].

⁹ Traduction de "Development and Manufacturing of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities"

¹⁰ Traduction de "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substance and New Drug Products: Chemical Substances"

¹¹ Traduction de "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"

I.5. Liens entre les *Guidelines Q8, Q9, Q10* et *Q11*

Ces quatre lignes directrices sont complémentaires les unes des autres et favorisent le bon déroulement du cycle de vie d'un produit. Elles promeuvent la réduction du nombre de non-conformités, l'optimisation du temps de travail, l'automatisation des procédés, l'innovation et l'amélioration continue ainsi qu'une flexibilité réglementaire.

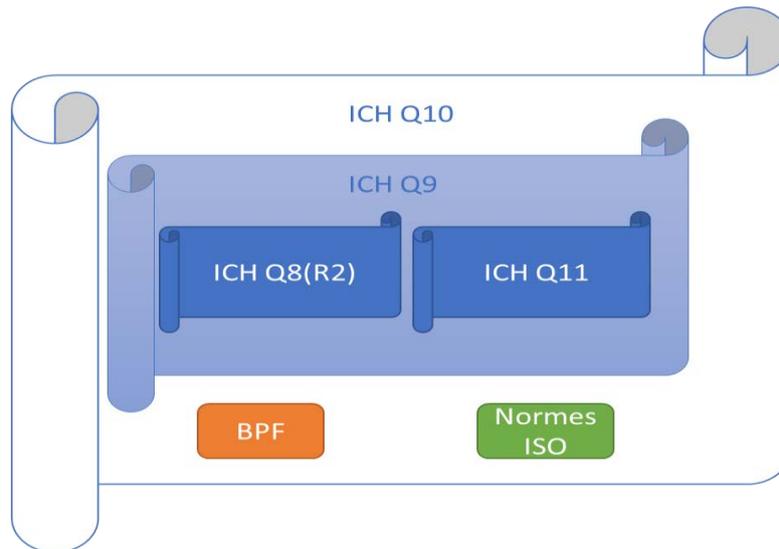


Figure 3 : Schéma traduisant les interactions entre les différents documents référentiels de la qualité

Leurs interactions ainsi que leurs complémentarités avec les normes *ISO* et les *BPF* peuvent se schématiser suivant la figure ci-dessus (*figure 3*).

Après avoir présenté la documentation réglementaire permettant l'application du *QbD*, il est judicieux de se demander quel est l'apport de ce nouveau concept. Cette nouvelle partie va contribuer à amener des réponses.

II. L'intérêt de la démarche *QbD*

II.1. Méthode traditionnelle versus méthode *QbD*

Jusqu'aux années 2000, il était commun d'effectuer un nombre incalculable d'essais de formulation afin de ne faire varier qu'un seul paramètre à chaque test. Il était aussi normal de réaliser la majorité des contrôles en fin de production, avant la distribution. Le temps de travail n'était pas optimisé et une certaine quantité de lots pouvait être réfutée. De ce fait, les autorités réglementaires ont élaboré une nouvelle manière de travailler en impliquant la

qualité tout au long du cycle de vie d'un produit. Le tableau ci-dessous arbore les deux approches et expose leurs différences.

Tableau I : Les différents méthodes du développement pharmaceutique [10]

Aspect	Méthode traditionnelle	Méthode QbD
Développement pharmaceutique	Méthode empirique : variation d'un seul paramètre par essai de formulation	Elaboration d'un espace de conception dans lequel plusieurs paramètres peuvent varier (par expérience)
Procédé de fabrication	Fixe	Ajustable
Procédé de contrôle	Analyse du procédé hors ligne de production → Temps d'attente du résultat	Analyse du procédé sur ou dans la ligne de production → Résultat en temps réel
Spécifications du produit	Moyens primaires de contrôle basés sur les données de lots disponibles	Stratégie de contrôle globalisée, basée sur la qualité désirée du produit.
Stratégie de contrôle	Contrôles sur les produits intermédiaires puis sur le produit fini	Stratégie de contrôle basée sur le risque → Libération en temps réel ou réduction des tests sur le produit fini
Gestion du cycle de vie du produit	Réactive : → Résolution de problème → Action corrective	Préventive : → Amélioration continue

II.2. Avantages et inconvénients de la méthode *QbD*

Cette démarche dispose de nombreux avantages mais n'est pas parfaite. Il est nécessaire d'avoir connaissance des quelques inconvénients qu'elle occasionne.

Tableau II : Liste des avantages et inconvénients du *QbD* [11]

	Avantages	Inconvénients
Industrie pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> ○ Acquisition de connaissances scientifiques : → L'accroissement des connaissances techniques permet de réduire les variabilités de performance dans la chaîne de production ○ Réduction du coût de production → Moins de non-conformités → Optimisation du temps de travail ○ Souplesse du procédé de production → Connaissances acquises ○ Réduction du temps de production → Analyse en ligne → Libération en temps réel ○ Prévention des rejets → Résultats analytiques immédiats 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Travail multidisciplinaire : coopération entre les différents secteurs (développement galénique et analytique, production, contrôle qualité, affaires réglementaires) ○ Travail de longue durée ○ Connaissances scientifiques ○ Nécessité de personnes qualifiées sur la méthode <i>QbD</i> ○ Important investissement financier

Autorités réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> ○ Décisions prises sur des données scientifiques et non sur des informations ○ Meilleure coordination lors de la révision, de la conformité et de l'inspection du procédé de fabrication ○ Flexibilité dans les décisions prises ○ Approbation des dossiers de soumission d'AMM plus rapide ○ Amélioration de l'interaction avec les entreprises 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Formation sur la démarche <i>QbD</i> → Rédaction de protocoles pour expliquer cette méthode ○ Coopération des entreprises car le <i>QbD</i> est une démarche basée sur le volontariat
--------------------------	--	--

Le tableau II donne un aperçu de la place importante que peut prendre cette démarche dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Toutefois, le soutien des autorités réglementaires est indispensable, sinon le *Quality by Design* demeurera seulement un concept. En effet les autorités se servent des données enregistrées tout au long du développement et de la production pour décider de l'autorisation de mise sur le marché du produit. Par conséquent, le dossier de soumission par les industriels est allégé et la charge de travail des agences réglementaires en est réduite. Le *QbD* repose sur un partenariat et un volontariat entre les industriels et les autorités réglementaires [11].

Partie 2 : La méthode *Quality by Design*

I. Définition

C'est en juillet 2003 à Bruxelles que la notion de la qualité par conception voit le jour [12]. Avant 2002, le procédé de fabrication était figé, la maîtrise de la qualité du produit fini était basée sur des paramètres indépendants les uns des autres et sans lien établi entre les paramètres du procédé de fabrication et les caractéristiques qualité du produit fini [13].



Depuis la création des guidelines *ICH Q8, Q9* et *Q10*, la notion de qualité par la conception (*Quality by Design*) a permis la maîtrise des procédés de fabrication [13].



Le « *Quality by Design* », permet une approche modulaire tout en respectant les exigences réglementaires [12]. Cette méthode décrite dans l'*ICH Q8* [10], part du principe que la qualité se construit au travers de la conception et suit une amélioration en continu. Cette approche met l'accent sur les connaissances des produits et des procédés, elle base le contrôle qualité sur les connaissances scientifiques et une analyse du risque.

L'*ICH Q8(R2)* [10] définit cette méthode comme « *une approche systématique du développement qui débute par la définition d'objectifs, met l'accent sur la connaissance du produit et des procédés et base le contrôle qualité sur les connaissances scientifiques et une évaluation qualité du risque* »¹².

Le développement de produit selon le *QbD* comprend le profil « qualité cible » du produit nommé *Quality Target Product Profile (QTPP)* qui intègre les caractéristiques du produit et sert de cahier des charges pour l'élaboration des procédés de fabrication, de conditionnement, de stockage et de transport [12]. Celui-ci permet de satisfaire aux exigences d'efficacité et de sécurité du médicament nécessaires à la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

¹² Définition traduite dans la revue scientifique STP pharma 2012 [12].

Vient ensuite l'identification des critères « qualité critique » *Critical Quality Attributes (CQA)* et des paramètres les influençant, ainsi que la stratégie de contrôle associée au procédé de fabrication.

Le cycle de vie d'un produit peut alors se représenter schématiquement à travers les différentes étapes d'un développement de produit pharmaceutique selon le *QbD* [14] (figure 4).

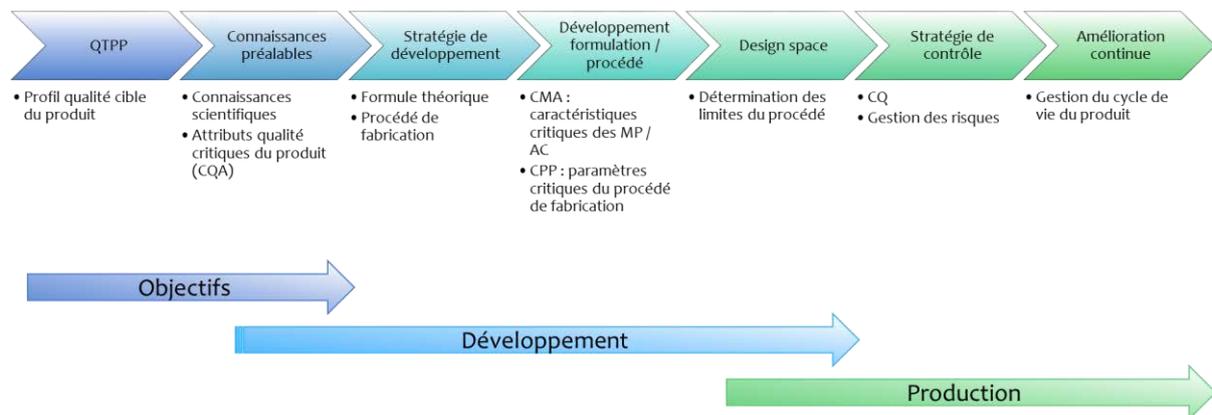


Figure 4 : Schéma du cycle de vie d'un produit [14]

Ces étapes sont abordées du point de vue de la gestion du risque qualité (*ICH Q9*) afin d'accroître les connaissances et permettre une meilleure maîtrise du produit et de son procédé. Il en découle une optimisation du temps de travail.

D'après les guidelines *ICH Q8(R2)* et *ICH Q9*, le développement d'un produit à travers l'approche *QbD* peut se représenter selon le schéma suivant [14].

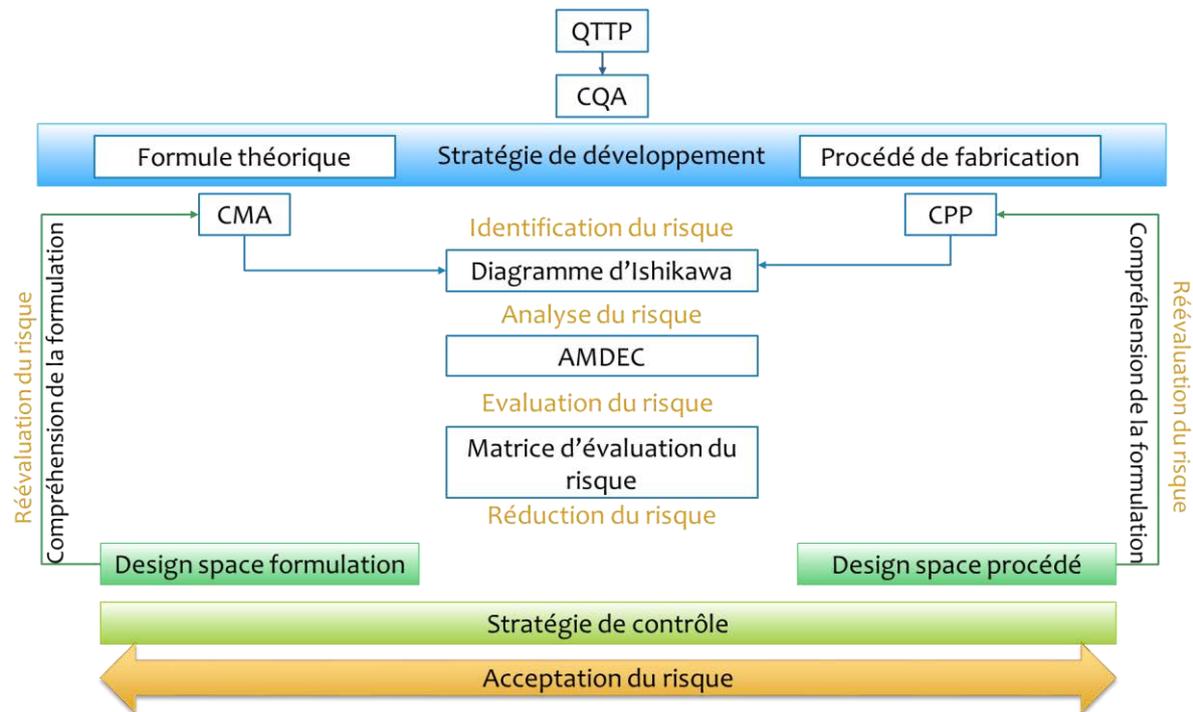


Figure 5 : Organigramme des interactions entre la gestion du risque et la démarche QbD [14]

La figure 5 montre qu'à chaque étape du cycle de vie d'un produit, la gestion du risque est présente. Celle-ci passe par l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque, avant de pouvoir le réduire.

Dans un second temps, ce risque est contrôlé pour terminer par sa réévaluation. Il s'agit donc d'une boucle fermée qui est sans cesse réitérée [15]. Grâce à l'interaction entre les lignes directrices Q8 et Q9, la démarche QbD se place dans un système d'amélioration continue présenté dans la figure ci-dessus (figure 5).

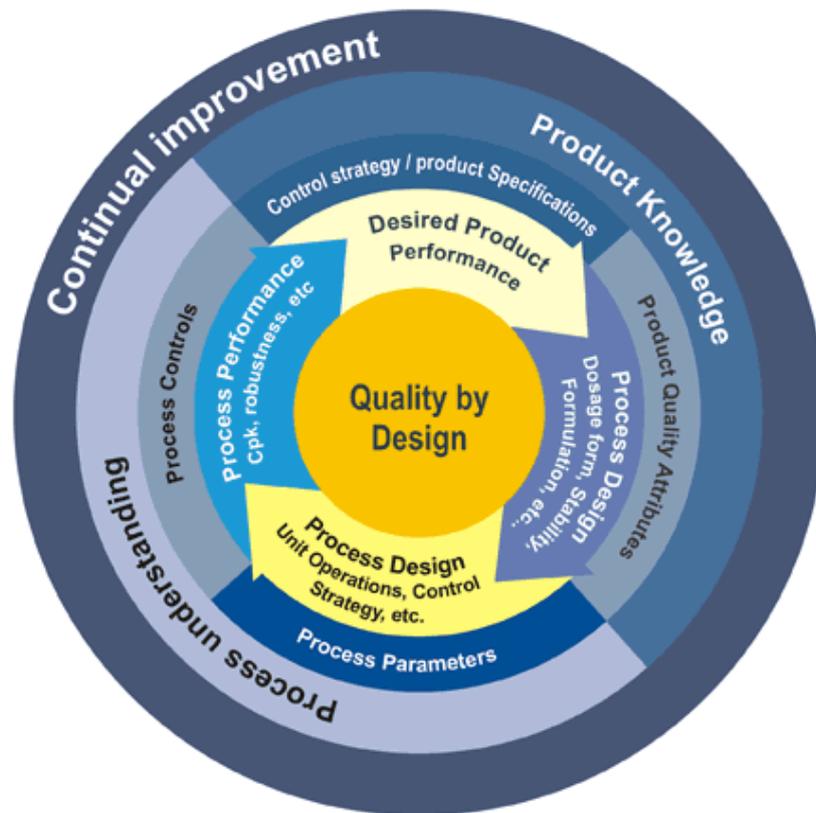


Figure 6 : Schéma représentant le concept du QbD [16]

La figure 6 résume les outils mis en place pour fabriquer un produit répondant aux exigences de qualité fournies par le document *QTPP*. Ce cercle met en évidence les liens établis entre les différentes informations relevées, qui concourent à la bonne connaissance du produit et de son procédé de fabrication. On y retrouve les spécifications du produit, les attributs « qualité du produit », les caractéristiques « qualité des matières premières », les paramètres « qualité du procédé de fabrication », ainsi que la stratégie de contrôle mettant en place les contrôles à effectuer afin de répondre aux exigences du cahier des charges. Tous ces moyens mis en œuvre dans le but d'assurer la qualité du produit fini, sont impliqués dans un processus d'amélioration continue mis en évidence sur cette figure.

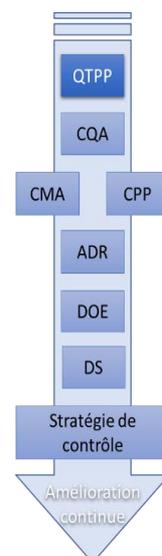
II. Outils du *Quality by Design (QbD)*

II.1. *Quality Target Product Profil (QTPP)*

D'après l'ICH Q8(R2) [10] le QTPP est le : « résumé prospectif des caractéristiques qualité d'un produit (médicament) qui sera idéalement réalisé pour assurer la qualité désirée, prenant en compte la sécurité (vis à vis du patient) et l'efficacité du produit ». Le *Quality Target Product Profile* représente le cahier des charges ; il définit les objectifs du développement d'un nouveau produit. Celui-ci comprend le résumé des caractéristiques que le produit doit posséder pour satisfaire à la qualité exigée. Il renseigne sur la voie d'administration, la forme galénique, l'aspect, la classe thérapeutique, le dosage, les tests à effectuer, le conditionnement... Ce document évolue tout au long du développement. En prenant exemple sur le développement d'un comprimé, la trame du document ressemblerait au tableau ci-dessous.

Tableau III : Trame d'un QTPP (*Quality target Product Profile*) [14] [17] [18]

Détermination	Spécification	Commentaires
Description générale		
Nom du projet		
Classe thérapeutique		
Voie d'administration		
Forme galénique		
Mode de libération		
Dépôt d'AMM		
Description produit fini		
Aspect		
Couleur		L'apparence des comprimés doit favoriser la compliance du traitement [17] (cf. ICH Q6A) [8].
Forme		
Taille		
Epaisseur		
Masse		
Sécabilité		



Goût		
Dureté		
Teneur en eau		
Dosage		
Teneur du / des PA(s)		Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité du produit, la (les) structure(s) chimique(s) de chaque PA doit (doivent) être déterminée(s) [17] (cf. ICH Q6A) [8].
Conditionnement		
Primaire		
Secondaire		
Profil clinique		
Pharmacologie/ Pharmacocinétique		
Indication thérapeutique		
Contre-indications		
Spécificités		
Principe(s) actif(s)		
Solubilité		Le développement d'une nouvelle substance active suit les recommandations de la <i>guideline ICH Q6A</i> « <i>Spécifications : procédures de test et critères d'acceptation pour les nouvelles substances pharmaceutiques et nouveaux produits</i>
Teneur en eau		
Polymorphisme		
Aspect		
Taille des grains		
Photosensibilité		
Thermosensibilité		

		<i>pharmaceutiques : substances chimiques »[8]¹³. Celle-ci détermine les tests à effectuer et les valeurs à respecter.</i>
Excipients		
Fonction		
Aspect		
Teneur		
Conditionnement		
Produit fini		
Dissolution		
Désagrégation		
Dureté		
Teneur en eau		
Produits de dégradations : étudiés selon l'ICH Q3B « Impuretés dans les Nouveaux Produits Pharmaceutiques » ¹⁴ [19]		
Solvants résiduels : étudiés selon l'ICH Q3C « Impuretés : Guideline pour les Solvants Résiduels » ¹⁵ [20]		
Impuretés élémentaires : étudiées selon l'ICH Q3D « Guideline pour les Impuretés Élémentaires » ¹⁶ [21]		

Ce tableau est un exemple de trame d'un document *QTPP* qui représente la partie relative au « produit » du cahier des charges. On y retrouve la présentation générale du projet, la description du produit, ses spécificités comprenant celles liées au(x) principe(s) actif(s), aux excipients, au conditionnement et au produit fini. Le développement d'une nouvelle substance active suit les recommandations de la *guideline ICH Q6A « Spécifications :*

¹³ Traduction de "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substance and New Drug Products: Chemical Substances"

¹⁴ Traduction de "Impurities in New Drug Products"

¹⁵ Traduction de "Impurities: Guideline for Residual Solvents"

¹⁶ Traduction de "Guideline for Elemental Impurities"

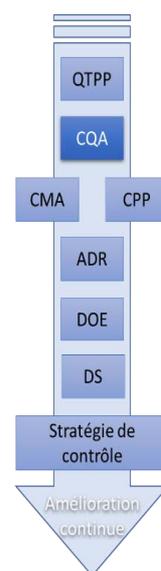
procédures de test et critères d'acceptation pour les nouvelles substances pharmaceutiques et nouveaux produits pharmaceutiques : substances chimiques »[8]¹⁷. Celle-ci détermine les tests à effectuer et les valeurs à respecter. Ensuite est abordée la notion « d'impuretés » selon les directives Q3B, Q3C et Q3D. En effet, les produits de dégradation peuvent avoir un impact sur la sécurité du produit. Des valeurs limites de taux d'impuretés sont fixées par les *guidelines ICH Q3B, Q3C et Q3D* [17]. Pour ce faire, des études de stabilité ont lieu.

II.2. Critical Quality Attributes (CQA)

Une fois les « objectifs qualité » fixés, les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques sont à délimiter afin de garantir la qualité du produit. Ces critères correspondent aux attributs qualité critiques qui sont décrits dans l'*ICH Q8(R2)* [10] 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* ». Les CQA sont déterminés grâce aux connaissances scientifiques préalablement établies.

Par exemple, lors du développement de comprimés, les « attributs qualité critiques » peuvent être l'apparence, l'identification, la dureté, l'uniformité de masse, la forme physique, la friabilité, la désagrégation, la dissolution, l'uniformité de teneur, la teneur en eau, les produits de dégradation et les contrôles microbiologiques...

Ces « attributs qualité » jugés comme critiques pour la qualité du produit, sont classés en fonction de leur criticité qui prend en compte la sévérité, l'occurrence et la détection. Pour ce faire, une analyse de risque est réalisée, en prenant en considération les paramètres qui peuvent influencer les CQA ; il s'agit des *Critical Material Attributes (CMA)* et des *Critical Process Parameters (CPP)*.



¹⁷ Traduction de «*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substance and New Drug Products: Chemical Substances*»

Tableau IV : Exemple d'un document pour les CQA d'un comprimé non enrobé [18]

Attributs qualité		Cible	Critique	Justifications
Caractéristique physiques	Apparence	Couleur et forme acceptable. Pas de défaut observé	Oui	L'apparence, l'odeur, le goût et la taille des comprimés doit être sous contrôle afin d'assurer une bonne observance.
	Odeur	Pas d'odeur désagréable	Oui	
	Goût	Pas d'amertume	Oui	
	Taille	Facile à déglutir	Oui	
Caractéristiques physiques	Friabilité	Perte de masse < 1% (Ph. Eu 2.9.7) [22]	Oui	La friabilité a un impact sur l'observance mais est évaluée avec l'apparence des comprimés. Ce paramètre a aussi un impact sur la dose délivrée aux patients mais ceci est évalué à travers la teneur en principes actifs. Ce critère a également un impact lors du conditionnement primaire et du transport vrac.
	Dureté	Test de résistance à la rupture (Ph. Eu 2.9.8) [22]	Non	La dureté a un impact sur l'observance mais c'est évalué à travers le goût des comprimés. La dureté a un impact sur la dose délivrée aux

				patients mais ce paramètre est évalué avec la dissolution.
Quantité de principe(s) actif(s) libéré(s) et identification	Positive pour le(s) PA(s)	Oui		La teneur moyenne en principes actifs a un impact sur la sécurité et l'efficacité du produit fini.
Uniformité de teneur des préparation unidose	Définit dans la Ph. Eu 2.9.6 [22]	Oui		L'homogénéité des principes actifs dans les comprimés affecte la dose délivrée aux patients et donc la sécurité et l'efficacité.
Uniformité de masse	Ph. Eu 2.9.5 [22]	Non		L'uniformité de masse a un impact sur la dose absorbée et donc sur la sécurité et l'efficacité de la substance active, mais cela est évalué avec l'uniformité de teneur.
Dissolution	Dose de PA libéré > 80% en moins de 45 min, de préférence en moins de 30 min, avec Q = 75% ¹⁸ (cf. Ph. Eu 2.9.3) [22]	Oui		La dissolution a un impact sur la dose absorbée, par conséquent sur la sécurité et l'efficacité du produit.

¹⁸ Q correspond à la quantité de PA dissous. La valeur Q est spécifiée dans la Ph Eu. Cela signifie que pour chacun des 6 comprimés non enrobés testés, la teneur en PA dissoute est supérieure ou égale à 80% et que cette valeur est atteinte en 45 min ou moins

Produits de dégradation		Somme des produits de dégradation < 0,5% (ICH Q3B(R2)) [19]	Oui	La dégradation des produits peut avoir un impact sur la sécurité et l'efficacité du médicament.
Solvants résiduels		Conforme à l'ICH Q3C(R6) [20]	Oui	Les solvants résiduels et les impuretés élémentaires peuvent impacter la sécurité du produit.
Impuretés élémentaires		Conforme à l'ICH Q3D [21]	Oui	
Teneur en eau			Non	L'humidité résiduelle peut induire l'apparition de produits de dégradation, favoriser la croissance microbologique et induire les phénomènes de grippage ¹⁹ et de collage ²⁰ [23]. Toutefois, ce n'est pas un paramètre critique. Ce paramètre sera pris en compte dans l'étude des produits de dégradation, de l'apparence et de la qualité microbologique.
	TAMC	< 103 CFU/g (Ph. Eu 5.1.4) [22]	Oui	Le niveau de contamination

¹⁹ Collage des comprimés à la matrice

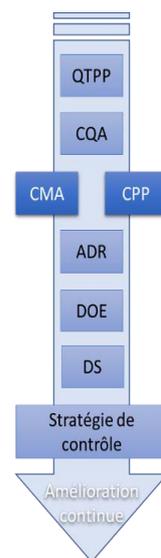
²⁰ Collage des comprimés au(x) poinçon(s) de la machine à comprimer

Qualité microbiologique	TYMC	< 102 CFU/g (Ph. Eu 5.1.4) [22]		microbiologique a un d'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit.
	E. Choli	Absence (Ph. Eu 5.1.4) [22]		

II.3. Critical Material Attributes (CMA) / Critical Process Parameters (CPP)

Les matières premières, le conditionnement et les paramètres du procédé de fabrication peuvent impacter sur les caractéristiques qualité critiques. Dans un premier temps les caractéristiques des matières (*Material Attributes MA*) et les paramètres des procédés (*Process Parameters PP*) sont sélectionnés selon leur degré d'influence sur la qualité du produit, ils sont jugés comme critiques et nommés *Critical Material Attributes (CMA)* et *Critical Process Parameters (CPP)*.

Par exemple, lors du développement d'un comprimé à libération immédiate, les *CMA* peuvent être la stabilité chimique du (des) PA(s), la quantité de diluant, l'hygroscopicité des MP (matières premières), la perméabilité du blister... En ce qui concerne les *CPP*, nous pouvons retrouver les conditions environnementales, la cadence et la force de compression lors de l'étape de compression, le type de contenant et la durée lors du stockage et du transport des comprimés. Lors de la phase de conditionnement la température de génération des blisters et de sellage sont aussi des « paramètres critiques ». Si le procédé de fabrication intègre la granulation humide, alors la quantité de solution de mouillage, la vitesse de rotation et le temps de granulation font partie des « paramètres critiques ». S'en suit une étape de séchage dans laquelle la température, la durée et la machinerie (étuve ou lit fluidisé) sont eux aussi des « paramètres critiques ».



II.4. Appréciation du risque

II. 4. a. Diagramme d'Ishikawa

A la suite d'un brainstorming ayant défini les *CMA* (*Critical Material Attributes*) et les *CPP* (*Critical Process Parameters*) pouvant influencer de manière significative sur les *CQA* (*Critical Quality Attributes*), un diagramme d'Ishikawa est créé. Cet outil permet de remonter aux causes à partir d'une conséquence. Celui-ci se nomme aussi « diagramme en arête de poisson ». Ici les causes sont les *CMA* et *CPP*, et les conséquences sont les *CQA*. Les *CMA* incluent les « caractéristiques critiques » des matières premières et du conditionnement et les *CPP* comprennent les « paramètres critiques » des divers procédés. Nous remarquons sur la figure ci-dessous que les conditions environnementales peuvent jouer un rôle sur la qualité des *CQA*.

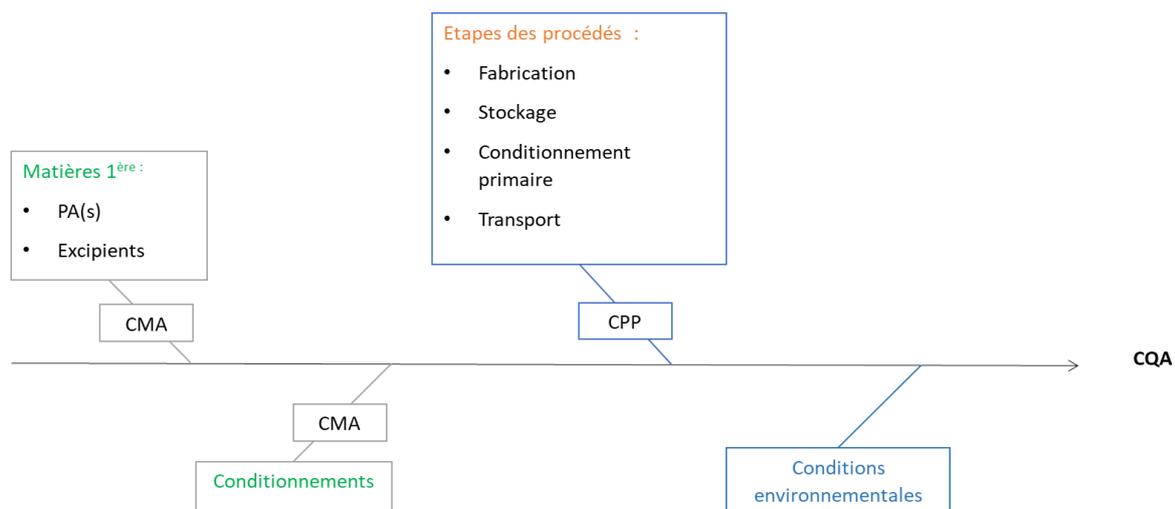
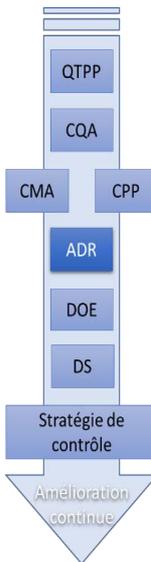


Figure 7 : Diagramme d'Ishikawa

II. 4. b. Analyse de risque : AMDEC

Dans le but d'évaluer le niveau d'influence des *CMA* et *CPP* sur la qualité du produit, une analyse de risque (ADR) est effectuée. Pour ce faire, une échelle de cotation du risque est mise en place selon les particularités du produit. L'ADR est le plus souvent qualitative ; celle qui est la plus fréquemment utilisée dans l'industrie est l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité (AMDEC). Elle peut être mise en œuvre tout au long du cycle de vie du produit, mais elle est essentiellement à visée préventive. La criticité se base sur la sévérité, l'occurrence et la détection.



LA DÉMARCHE QUALITY BY DESIGN

LA METHODE QUALITY BY DESIGN



Tableau V : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité

CPP / CMA	Risque de défaillance des CQA	Effets potentiels de défaillance	Sévérité	Causes potentielles	Occurrence	Contrôle du procédé	Détection	Criticité	Recommandations	Sévérité	Occurrence	Détection	Criticité	Commentaires après réalisation
-----------	-------------------------------	----------------------------------	----------	---------------------	------------	---------------------	-----------	-----------	-----------------	----------	------------	-----------	-----------	--------------------------------

L'ADR est un processus itératif, c'est-à-dire qu'au fur et à mesure du gain de connaissances relatives à l'avancement du projet, d'autres analyses de risque pourront être exécutées, notamment lors de la transposition d'échelle. Cet outil permet de sélectionner les CMA et CPP qui ont potentiellement un effet sur les CQA. Il en découle ensuite la formation de matrice d'évaluation du risque.

II. 4. c. Matrice d'évaluation du risque

Une fois que le risque de chaque *CMA* et *CPP* sur la qualité du produit analysé est déterminé, il faut prioriser les essais à effectuer afin d'évaluer leur niveau de risque. Pour cela on fait appel à des tableaux à double entrée nommés matrices d'évaluation du risque.

Tableau VI : Matrice d'évaluation du risque

		Critical Quality Attributs		
		CQA 1	CQA 2	CQA n
PA	CMA 1			
	CMA n			
Excipients	CMA 1			
	CMA n			
Etape 1	CPP 1			
	CPP n			
Etape n	CPP1			
	CPP n			

La matrice initiale d'évaluation du risque sera revue lors des premiers essais et donnera lieu à une seconde matrice qui évoluera à son tour en fonction du niveau de risque de chaque *CMA* et *CPP*, il s'agit d'un processus évolutif. Cette méthode met en exergue les études supplémentaires à réaliser afin de compléter le manque de connaissances et de données sur les interactions entre les matières premières et le procédé de fabrication.

Deux types de paramètres sont à distinguer, ceux qui sont critiques et les paramètres clefs. Pour ces derniers, la variation d'un *CMA* ou d'un *CPP* n'impacte pas de manière significative un *CQA*. En revanche un paramètre critique aura une influence significative sur la qualité du produit (cela impacte fortement un *CQA*) ou celui-ci ne peut pas être fixé ou contrôlé.

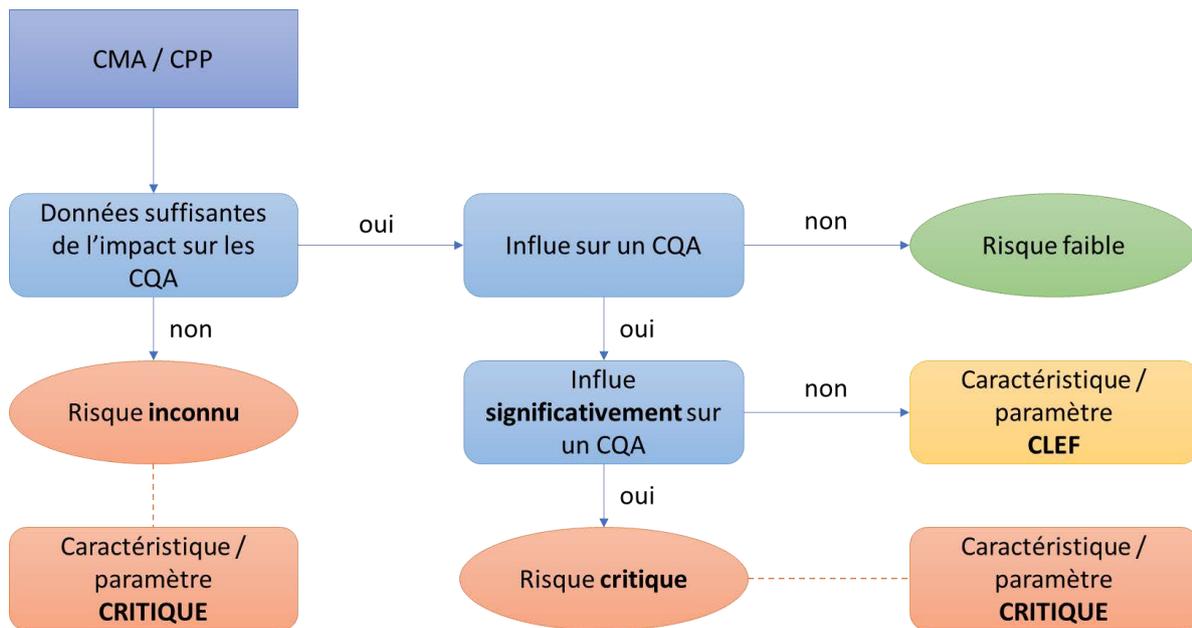
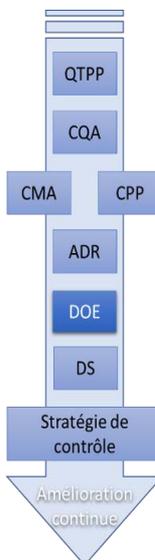


Figure 8 : Schéma décisionnel de l'attribution du niveau de risque

La figure 8 ci-dessus retrace le schéma décisionnel de l'attribution du niveau de risque. Cela dépend des informations collectées sur l'influence des CMA et CPP sur les CQA. Si les données sont insuffisantes alors le risque est inconnu et le facteur (caractéristique ou paramètre) est considéré comme étant « critique ». En revanche si les données sont suffisantes, nous pouvons juger de l'impact du CMA / CPP sur le CQA en question. Pour une influence significative, le facteur²¹ est « critique », dans le cas contraire ce dernier est un paramètre clef.

II.5. Plans d'expériences (DOE)²²

Les plans d'expériences sont très utilisés dans le domaine de l'industrie de manière globale, notamment en R&D²³ car ils permettent de définir les paramètres clefs et critiques d'un nouveau procédé de fabrication ou d'un nouveau produit. Ils visent aussi à l'optimisation d'un procédé ainsi qu'à la prédiction du comportement de celui-ci à travers sa modélisation. Les plans d'expériences sont impliqués dans une démarche d'amélioration de la qualité [24].



²¹ Facteur : paramètre ou attribut

²² DOE: "Design Of Experimentation"

²³ R&D : « Recherche et Développement »

Ceux sont des outils statistiques permettant d'obtenir un maximum de résultats à l'aide d'un minimum d'essais. Il en résulte un gain de temps ainsi que financier. Ils contribuent à rendre la démarche scientifique la plus efficiente possible [25]. Il existe une autre manière de développer un nouveau produit : la méthode empirique. Elle consiste à ne faire varier qu'un seul facteur à la fois. Ce processus est long, fastidieux, coûteux et en fin de compte peu informatif. Le fait d'étudier des combinaisons de facteurs déterminées de manière rigoureuse, va favoriser l'obtention plus rapide et à moindre coût de la réponse recherchée [25]. Toutefois, cela ne permet en aucun cas d'apporter une explication relative aux phénomènes physico-chimiques [24]. Le schéma ci-dessous (*figure 9*) met en exergue la méthode *QbD* par rapport à la démarche empirique qui était longue, coûteuse, imprécise, faiblement informative, hasardeuse et risquée. Effectivement la mise en place de plan d'expérience (*DOE*) entraîne une méthode de travail plus efficiente que la précédente, basée sur l'expérimentation : le "*Quality by Design*". Celle-ci s'avère plus précise et informative que la démarche empirique et à un moindre coût.

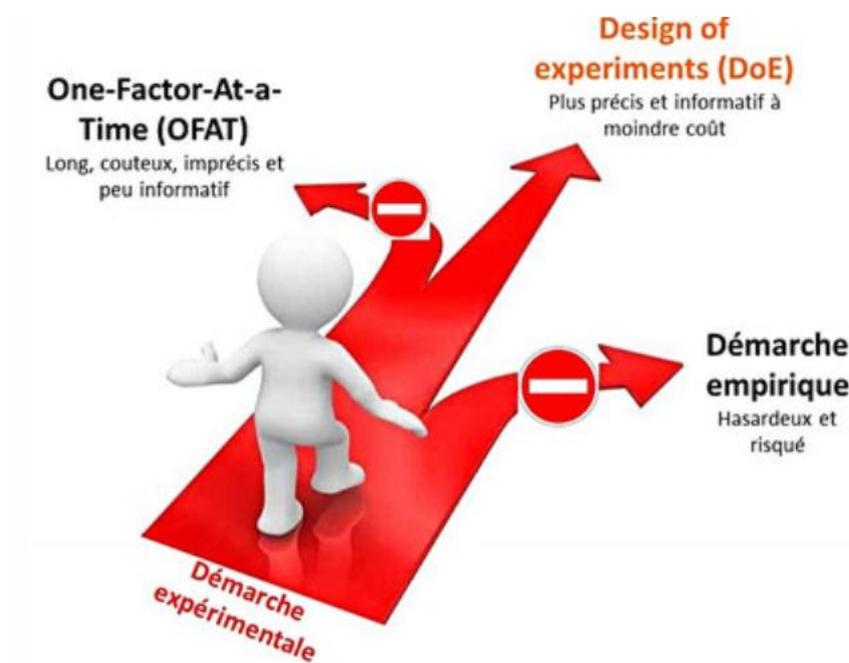


Figure 9 : Schéma illustrant les avantages des plans d'expériences au profil de la démarche "empirique" [25]

Un plan d'expérience se compose de plusieurs variables appelées « facteurs » et d'une grandeur mesurée nommée « réponse ». Le tout est relié par un « système » qui combine l'ensemble des valeurs des « facteurs » permettant d'établir un lien de causalité entre ces derniers et la « réponse » qu'ils occasionnent.

L'utilisation des plans d'expérience se retrouve dans [25] :

- Le criblage d'un certain nombre de facteurs :
A travers un nombre restreint d'expériences, les paramètres ou caractéristiques véritablement influents sont sélectionnés. Afin de limiter leur variabilité, un espace de conception nommé *Design Space* est établi.
- Le raffinement d'un processus :
Les plans d'expériences facilitent une analyse précise d'un procédé de fabrication, notamment la détection d'interactions entre plusieurs facteurs. Or cette indication est primordiale lors de l'exécution d'un essai.
- L'optimisation d'un procédé de fabrication :
L'objectif est de disposer d'un procédé le plus efficient possible. Grâce à l'analyse de la « surface de réponse » (*figure 12*) ou des « courbes d'isoreponses » (*figure 13*), le meilleur compromis est établi pour chacun des facteurs, dans le but de répondre au mieux aux exigences du cahier des charges.
- L'élaboration d'une formulation :
Au lieu de ne modifier qu'un seul paramètre à chaque essai de formulation, une multitude de facteurs est prise en compte, ce qui autorise la modification de plusieurs paramètres dans un seul même essai de formulation. Cela n'est possible que grâce à l'étude au préalable de chacun des facteurs, à travers les plans d'expérience. Cela entraîne un gain de temps et de coût pour aboutir à la formulation optimale.

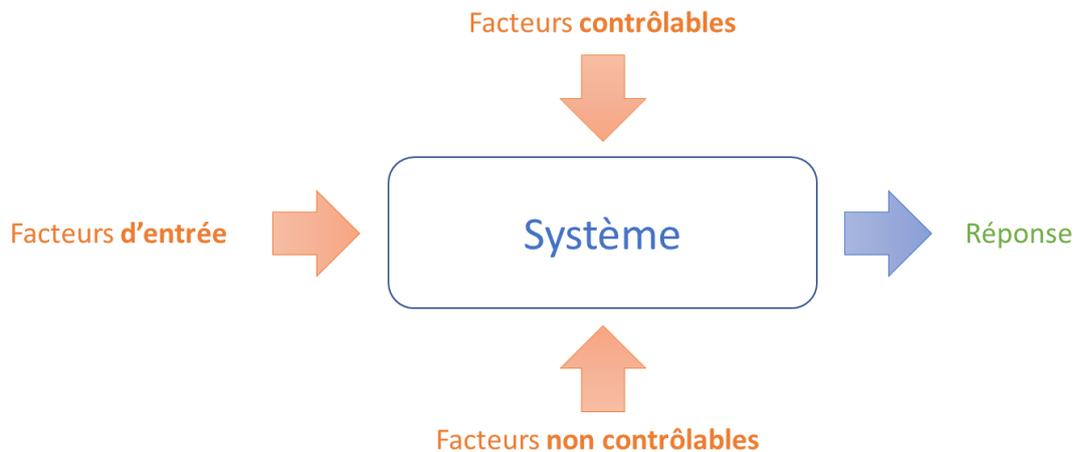


Figure 10 : Schéma de la relation entre "facteurs" et "réponse"

- **Les « facteurs »**

Ils sont la plupart du temps des grandeurs quantitatives mais ils peuvent aussi être des valeurs qualitatives comme les lots de matières premières [24].

Nous distinguons sur le schéma ci-dessus (*figure 10*) trois catégories de « facteurs » :

- Les facteurs d'entrée : ce sont ceux dont nous cherchons à évaluer l'influence sur la qualité du produit.
Ex : matières premières, vitesse d'agitation, temps d'agitation, temps de séchage, température, rendement, etc.
- Les facteurs contrôlables : ils dépendent du choix effectué par le technicien
Ex : température, pression, humidité relative, matériau, etc.
- Les facteurs non contrôlables : ils sont indépendants de la volonté du technicien
Ex : conditions climatiques, etc.

- **La « réponse »**

Celle-ci est une grandeur mesurée à chaque essai, c'est le résultat de l'expérience. Il s'agit de la valeur pour laquelle les plans d'expériences cherchent à déterminer une relation mathématique avec les « facteurs d'entrée ». De manière générale, la « réponse » est une valeur mesurable, mais elle peut aussi être qualitative. Cela peut se traduire par des qualificatifs mauvais, moyens ou bons, ou encore l'état d'une « surface de réponse ».

Les « facteurs » peuvent prendre deux valeurs « -1 » et « 1 », cela revient à parler de « niveau bas » et de « niveau haut » qui sont en fait des coordonnées spatiales sur la résistance. De ce fait, les plans d'expériences sont dits « à deux niveaux ».

- **Le « domaine d'étude »**

L'ensemble des variations des facteurs est rassemblé dans un « domaine d'étude » (*figure 11*). Celui-ci ne doit permettre d'étudier que les variables pouvant influencer la « réponse », il ne doit donc pas être trop large. Ce domaine ne doit pas non plus être trop étroit car un ou plusieurs facteurs critiques peuvent passer sous silence [24].

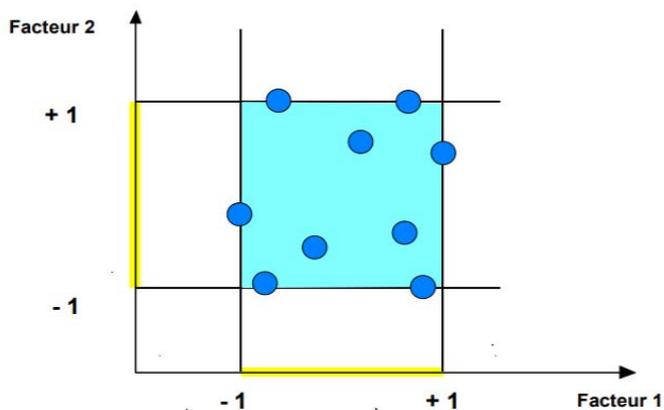


Figure 11 : Représentation spatiale du "domaine d'étude" [26]

- **La « surface de réponses »**

Chaque point du « domaine d'étude » représente une « réponse ». L'ensemble de celles-ci est situé sur une surface nommée « surface de réponses » (*figure 12*).

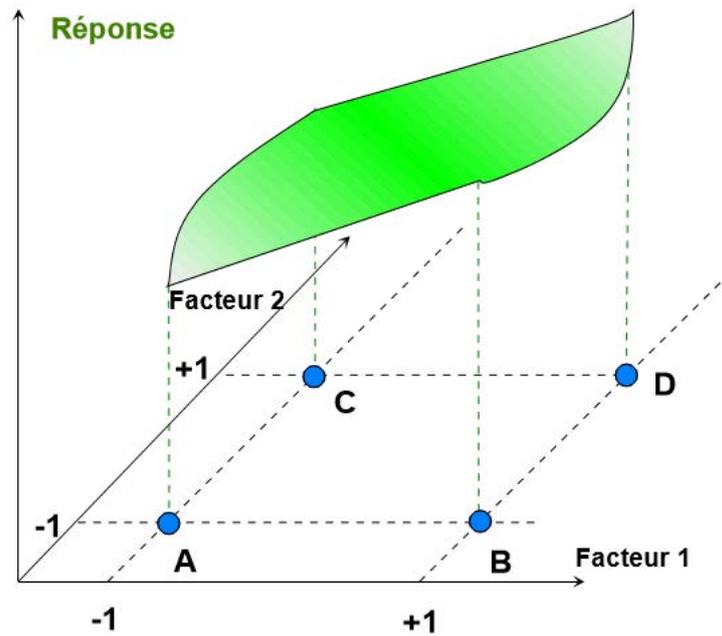


Figure 12 : Représentation de la "surface de réponses" [26]

- **Courbes d'isorréponses**

A partir du logiciel MINITAB, il est possible de tracer des courbes d'isorréponses (figure 13), permettant de visualiser les futures réponses.

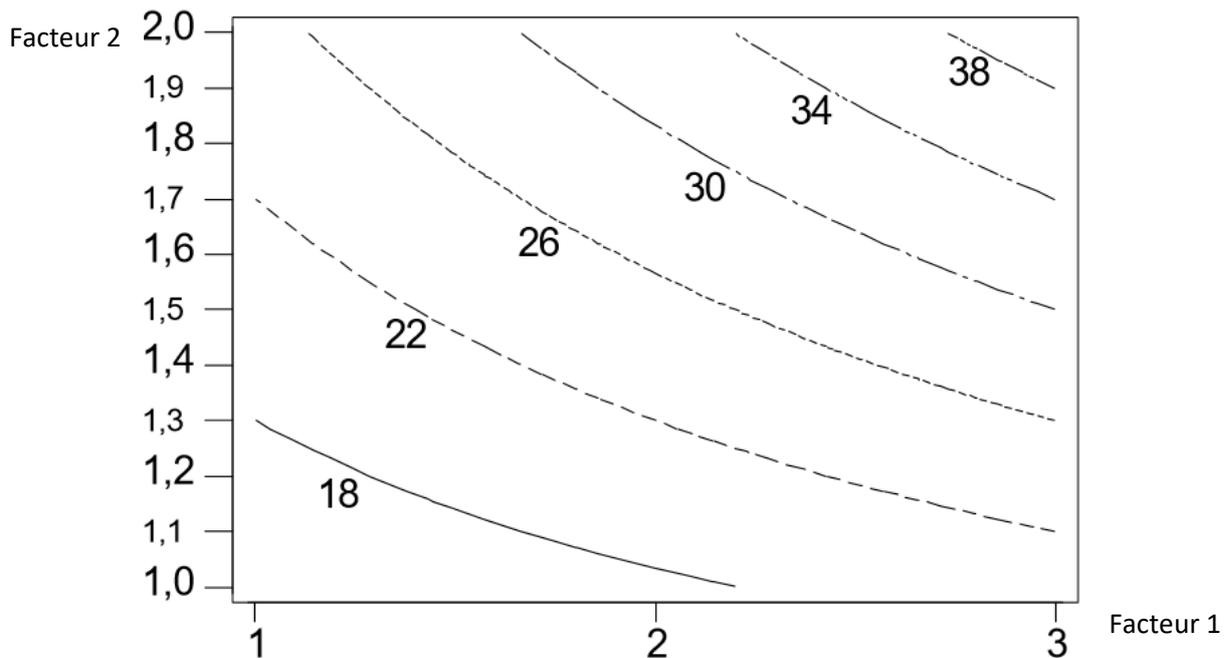


Figure 13 : Courbes d'isorréponses [24]

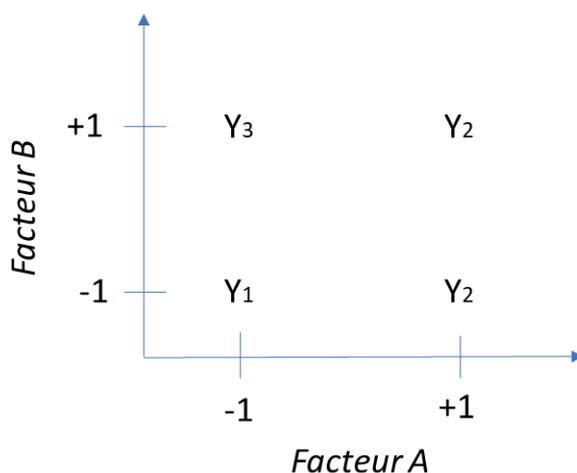
La notion d'interaction entre deux facteurs A et B est très importante, elle signifie que la « réponse » va dépendre de l'effet du facteur A sur le facteur B et vice-versa.

La réponse, les facteurs ainsi que leurs interactions peuvent se représenter mathématiquement sous la forme de polynôme.

$$y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_{12}X_1X_2$$

- y : « réponse »
- a₀ : constante
- a₁X₁ ; a₂X₂ : facteurs
- a₁₂X₁X₂ : interactions

L'équation ci-dessus représente la réponse Y avec deux facteurs A et B, ainsi que leur interaction. La représentation spatiale de leur domaine d'étude forme la figure ci-dessous (figure 14).



Y₁, Y₂, Y₃ et Y₄ sont les quatre types de réponses aux quatre essais menés.

« -1 » et « +1 » représentent les deux niveaux (bas et haut) pour chacun des facteurs.

Figure 14 : Représentation spatiale d'un plan d'expérience à deux niveaux avec deux facteurs

Les plans d'expériences sont présentés aussi sous format tableau nommé « matrice d'expériences » cf tableau ci-dessous (tableau VII).

Tableau VII : Matrice d'expérience d'un plan d'expérience à deux niveaux avec deux facteurs [24] [26]

	Facteur A	Facteur B	Réponse
Essai 1	-1	-1	Y ₁
Essai 2	+1	-1	Y ₂
Essai 3	-1	+1	Y ₃
Essai 4	+1	+1	Y ₄

A partir du tableau ci-dessus, une « matrice des effets » peut être écrite, permettant de trouver la valeur des coefficients a_0 , a_1 , a_2 et $a_{1.2}$ (tableau VIII).

Tableau VIII : Matrice des effets [24]

	Constante	x_1	x_2	x_{12}	Réponse
Essai 1	+1	-1	-1	+1	Y_1
Essai 2	+1	+1	-1	-1	Y_2
Essai 3	+1	-1	+1	-1	Y_3
Essai 4	+1	+1	+1	+1	Y_4
Coefficients	$a_0 = \frac{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4}{4}$	$a_1 = \frac{-Y_1+Y_2-Y_3+Y_4}{4}$	$a_2 = \frac{-Y_1-Y_2+Y_3+Y_4}{4}$	$a_{12} = \frac{Y_1-Y_2-Y_3+Y_4}{4}$	

Le calcul de chaque coefficient revient à effectuer la somme des réponses en fonction des signes de la colonne de chacun des coefficients, divisée par le nombre d'essais.

Cela revient à écrire mathématiquement :

$$\left\{ \begin{array}{l} y_1 = a_0 + a_1x_{1,-1} + a_2x_{2,-1} + a_{12}x_{1,-1} x_{2,-1} \\ y_2 = a_0 + a_1x_{1,+1} + a_2x_{2,-1} + a_{12}x_{1,+1} x_{2,-1} \\ y_3 = a_0 + a_1x_{1,-1} + a_2x_{2,+1} + a_{12}x_{1,-1} x_{2,+1} \\ y_4 = a_0 + a_1x_{1,+1} + a_2x_{2,+1} + a_{12}x_{1,+1} x_{2,+1} \end{array} \right.$$

$$\Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} y_1 = a_0 - a_1x_1 - a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 \\ y_2 = a_0 + a_1x_1 - a_2x_2 - a_{12}x_1x_2 \\ y_3 = a_0 - a_1x_1 + a_2x_2 - a_{12}x_1x_2 \\ y_4 = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 \end{array} \right.$$

- y_i : réponse
- x_i : niveau attribué au facteur i
- a_0 : valeur de la réponse au centre du domaine d'étude
- a_1 : effet (ou effet principal) du facteur 1
- a_2 : effet (ou effet principal) du facteur 2
- a_{12} : interaction (ou effet secondaire) entre les facteurs 1 et 2

La matrice des effets est une matrice d'Hadamard (*figure 15*). Pour un plan d'expérience à deux niveaux incluant deux facteurs, la matrice d'Hadamard s'écrit :

$$\begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Figure 15 : Matrice d'Hadamard d'un plan à deux niveaux et deux facteurs [24]

Afin de distinguer les coefficients de haute importance, un diagramme en barre des effets est créé (*figure 16*) [26].

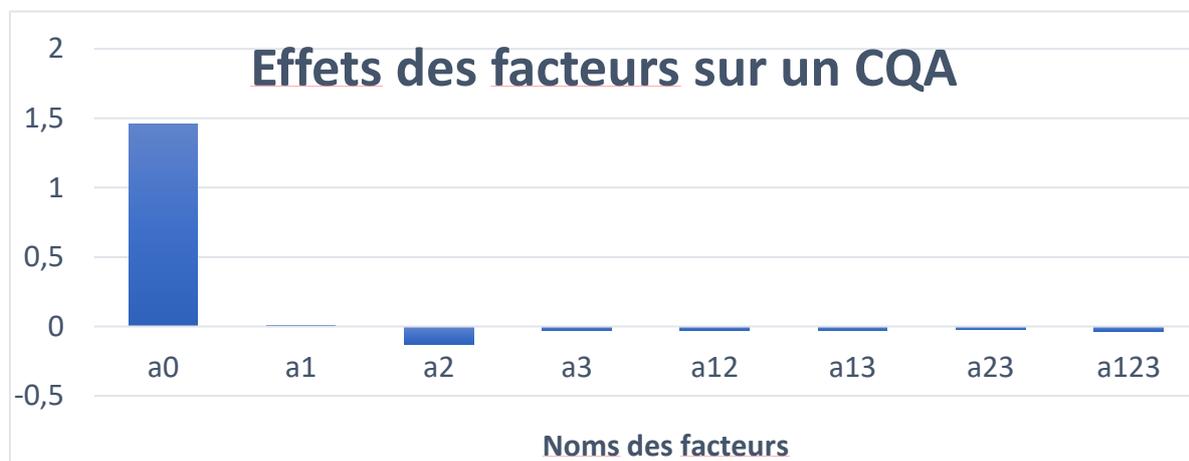


Figure 16 : Diagramme en barre des effets d'un plan factoriel complet 2³

Un diagramme de Pareto peut aussi être utilisé afin de classer les valeurs absolues des coefficients [24]. En effet, c'est la valeur absolue des coefficients qui importe pour déterminer si ceux-ci ont une influence significative sur la « réponse ». Le diagramme de Pareto ci-dessous (*figure 17*) représente les mêmes facteurs que le diagramme en barres des effets ci-dessus, il s'agit du même plan complet 2³.

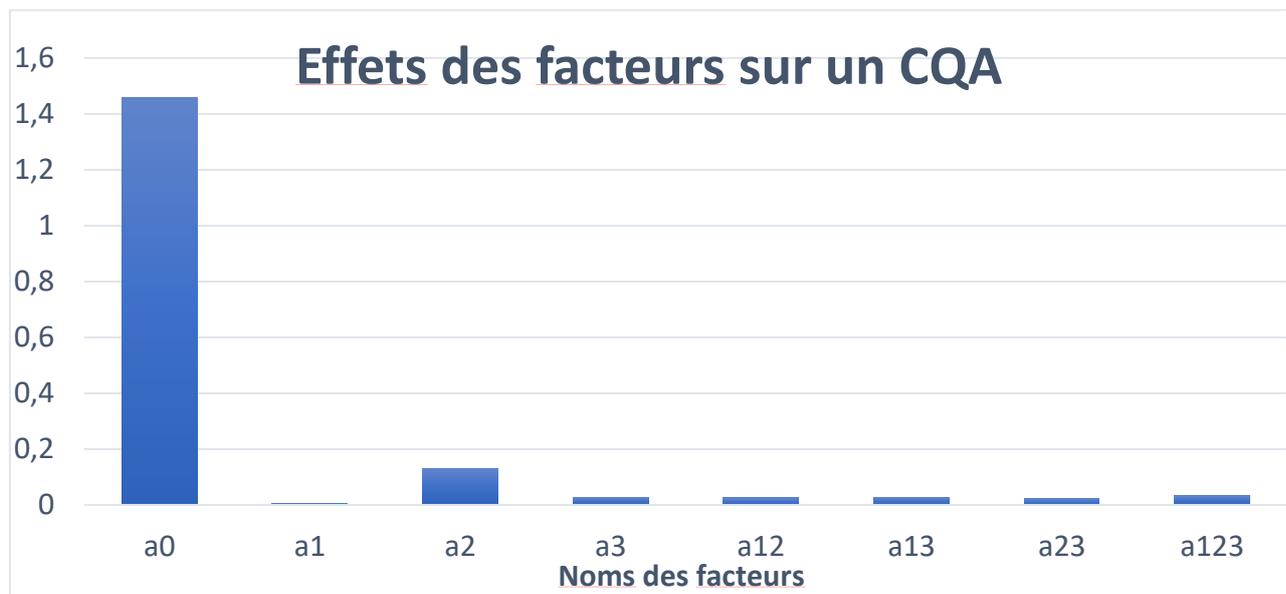


Figure 17 : Diagramme de Pareto d'un plan factoriel complet 2³

Le nombre d'essais à réaliser est fonction du type de plan d'expériences. Il existe différentes sortes de plans à deux niveaux tels que les plans factoriels complets et fractionnaires qui sont les plus utilisés [24] [26].

✓ Les plans factoriels complets

Ces plans permettent le calcul de toutes les combinaisons possibles aux limites du domaine d'étude. Ce sont les plans factoriels qui comprennent le nombre maximal d'expériences. La quantité d'essais à réaliser (noté « N ») dépend du nombre de facteurs à étudier (écrit « k ») ainsi que du nombre de niveaux des plans d'expériences (dans cette thèse, seuls les plans d'expériences à deux niveaux sont abordés). Donc le nombre d'expériences à effectuer se calcule grâce à la formule [24] :

$$\text{Nombre d'expériences} \rightarrow N = 2^k \leftarrow \text{Nombre de facteurs}$$

↑
Nombre de niveaux

Selon l'exemple ci-dessus, deux facteurs étaient étudiés, d'après la formule ci-dessus, nous calculons 8 expériences : $N = 2^3$

Les plans factoriels complets sont sans risque car ils permettent d'étudier tous les facteurs et toutes les interactions. La quantité d'expériences à effectuer est au moins égale au nombre de coefficients à définir [24]. Toutefois, ces plans ont comme limite l'inflation rapide

du nombre d'essais à réaliser. Pour 7 paramètres à analyser, $N = 2^7 = 128$ expériences sont à mener. Pour remédier à ce problème, les plans factoriels fractionnaires ont été construits.

✓ Les plans factoriels fractionnaires

L'objectif de ces plans est la réduction du nombre d'essais à traiter en comparaison aux plans complets correspondants. Ces plans se basent sur les mêmes matrices d'Hadamard que les plans précédents. Ils se servent donc des mêmes matrices des effets que celles des plans complets [24].

Le nombre d'essais à mener se calcule selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'expériences} \rightarrow N = 2^{k-p}$$

Entier
↑
Nombre de facteurs
↑
Nombre de niveaux

« p » peut prendre n'importe quelle valeur, mais plus ce nombre augmente, plus la charge expérimentale décroît.

- Exemple 1 : 4 facteurs à étudier
 - Plan complet : $N = 2^4 = 16$ essais
 - Plan fractionnaire correspondant avec $p = 1$: $N = 2^{4-1} = 2^3 = 8$ essais
→ Il s'agit donc de la moitié du plan complet 2^4
- Exemple 2 : 7 facteurs à étudier
 - Plan complet : $N = 2^7 = 128$ essais
 - Plan fractionnaire correspondant avec $p = 3$: $N = 2^{7-3} = 2^4 = 16$ essais
→ Il s'agit donc de 1/8^{ème} du plan complet 2^7

L'inconvénient des plans fractionnaires est leur phase de conception plus longue que celle des plans complets car l'analyse des résultats dépend de la valeur « k ». Plus celle-ci est importante, plus la précision du plan diminue. Il faut donc évaluer les risques d'erreurs expérimentales et les minimiser avant de lancer la suite d'essais.

De manière générale, il est convenu que les interactions supérieures ou égales à l'ordre 3 sont négligeables et par conséquent relèvent d'expériences inutiles [24].

- Exemple 1 : étude de 4 facteurs
 - Plan complet : $N = 2^4 = 16$ essais

– $Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_4 + a_{12}X_{12} + a_{13}X_{13} + a_{14}X_{14} + a_{23}X_{23} + a_{24}X_{24} + a_{34}X_{34} + a_{123}X_{123} + a_{124}X_{124} + a_{134}X_{134} + a_{234}X_{234} + a_{1234}X_{1234}$

- Nous dénombrons la valeur centrale, les 4 effets des facteurs, 6 interactions d'ordre 2, 4 interactions d'ordre 3 et 1 interaction d'ordre 4.

→ Seuls les effets des 4 facteurs ainsi que les 6 interactions d'ordre 2 devraient être étudiés. Donc seulement 11 essais ont besoin d'être menés et non 16. Un plan fractionnaire 2^{4-1} peut être créé mais 8 expériences au lieu de 11 seront réalisées. Cela signifie que 3 interactions du 2^{ème} degré ne seront pas étudiées.

- Exemple 2 : étude de 3 facteurs

- Plan complet : $N = 2^3 = 8$ essais
- Représentation spatiale du factoriel complet :

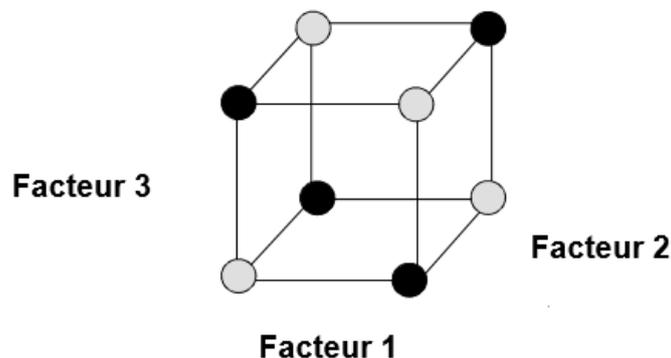


Figure 18 : Représentation d'un plan factoriel complet pouvant être divisé en deux plans factoriels fractionnaires 2^{3-1} (un plan noir et l'autre blanc) [26]

– $Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{12}X_{12} + a_{13}X_{13} + a_{23}X_{23} + a_{123}X_{123}$

- Nous comptons la valeur centrale, les 3 effets des facteurs, 3 interactions d'ordre 2 et 1 interaction d'ordre 3.

→ L'interaction d'ordre 3 est négligeable donc seulement 7 expériences sur 8 sont nécessaires. Un plan fractionnaire 2^{3-1} peut être construit. Dans ce cas-là, $N = 2^2 = 4$ essais sont à mener. La matrice des effets est donc la même que pour un plan complet 2^2 cf tableau VII. Seuls les 3 effets des facteurs ainsi que

la valeur centrale seront analysés. Aucune interaction d'ordre 2 ne sera étudiée.

Nous comprenons que les plans factoriels fractionnaires n'entraînent pas l'étude de toutes les interactions d'ordre 2 qui ne sont pas considérées comme négligeables. Il va de soi que si jamais une interaction impacte la réponse, alors la valeur de chaque coefficient est induite en erreur. Le plan d'expériences ne sera pas valide pour une future utilisation [24].

- **Notion « d'alias » et de « contraste »** [24] [26]

L'alias entraîne le regroupement de plusieurs coefficients à nouveau nommé « contraste ». Reprenons l'exemple 1 d'un plan factoriel fractionnaire 2^{4-1} . Nous cherchons à effectuer 8 essais au lieu de 16. Nous ne pouvons donc trouver que 8 inconnus or nous en avons 16.

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_4 + a_{12}X_{12} + a_{13}X_{13} + a_{14}X_{14}$$

Une solution consiste à convenir que $x_4 = x_1x_2x_3$, cela signifie que la variable x_4 aura la même valeur dans les 8 expériences menées. On dit que x_4 est alié à $x_1x_2x_3$. Nous pouvons ensuite écrire :

– $x_1x_2x_4 = x_3$		x_4 est alié à $x_1x_2x_3$
– $x_1x_3x_4 = x_2$		x_2 est alié à $x_1x_3x_4$
– $x_2x_3x_4 = x_1$		x_3 est alié à $x_1x_2x_4$
– $x_1x_4 = x_2x_3$		x_1x_4 est alié à x_2x_3
– $x_2x_4 = x_1x_3$		x_2x_4 est alié à x_1x_3
– $x_3x_4 = x_1x_2$		x_3x_4 est alié à x_1x_2
– $x_1x_2x_3x_4 = 1$		$x_1x_2x_3x_4$ est alié à 1

x_4 est « l'alias initial » choisi par l'expérimentateur. Il faut toujours alier le(s) facteur(s) en plus par rapport au plan complet, avec la(les) interaction(s) d'ordre le plus élevé [24]. Le modèle s'écrit alors sous la forme suivante :

$$Y = (a_0 + a_{123}) + (a_1 + a_{234})X_1 + (a_2 + a_{134})X_2 + (a_3 + a_{124})X_3 + (a_{12} + a_{34})X_1X_2 + (a_{13} + a_{24})X_1X_3 + (a_{14} + a_{23})X_2X_3 + (a_4 + a_{123})X_{123}$$

Nous reconnaissons bien une équation d'un plan factoriel complet 2^3 . Les nouveaux coefficients calculés grâce à la matrice des effets sont nommés « h » ; ceux sont les « contrastes » [24].

Contraste = effets + interactions :

$$\begin{array}{ll}
 - h_1 = a_0 + a_{1234} & h_2 = a_1 = x_1 \\
 - h_2 = a_1 + a_{234} & h_3 = a_2 = x_2 \\
 - h_3 = a_2 + a_{134} & h_4 = a_3 = x_3 \\
 - h_4 = a_3 + a_{124} & h_8 = a_4 = x_4 \quad \text{avec} \quad x_4 = x_{123} \\
 - h_5 = a_{34} + a_{12} & \\
 - h_6 = a_{24} + a_{13} & \\
 - h_7 = a_{23} + a_{14} & \\
 - h_8 = a_4 + a_{123} &
 \end{array}$$

L'interprétation des « contrastes » est difficile car les coefficients sont liés deux à deux. Néanmoins, leur interprétation est faisable grâce à quatre hypothèses [24] :

- « Les interactions d'ordre égal ou supérieur à 3 peuvent être négligées »
- « Si un contraste est négligeable, tous les termes aliasés sont eux-mêmes négligeables ; une compensation des termes est très improbable »
- « Si deux effets de facteurs sont négligeables, on supposera que leur interaction l'est aussi »
- « Une interaction comportant deux facteurs dont l'un a un effet négligeable, est généralement une interaction négligeable »

Toutefois, il est nécessaire d'être à l'affût de toute anomalie au niveau des résultats, même si ces hypothèses se sont avérées exactes en règle générale.

Nous savons que :

$$\begin{array}{l}
 - h_2 = a_1 = x_1 \\
 - h_3 = a_2 = x_2 \\
 - h_4 = a_3 = x_3 \\
 - h_8 = a_4 = x_4 \text{ avec } x_4 = x_{123}
 \end{array}$$

En revanche, nous ne disposons que de la somme des coefficients a_{34} , a_{12} , a_{24} , a_{13} , a_{23} , et a_{14} . Grâce aux hypothèses stipulées précédemment, les interactions entre les facteurs pourront être détectées [24].

La matrice des effets du plan fractionnaire 2^{4-1} est représentée dans le tableau IX ci-dessous.

Tableau IX : Matrice des effets d'un plan factoriel fractionnaire 2^{4-1}

	Constante = $x_1x_2x_3x_4$	x_1 = $x_2x_3x_4$	x_2 = $x_1x_3x_4$	x_3 = $x_1x_2x_4$	x_4 = $x_1x_2x_3$	x_3x_4 = x_1x_2	x_2x_4 = x_1x_3	x_2x_3 = x_1x_4	Réponses
Essai 1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	Y_1
Essai 2	+1	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1	Y_2
Essai 3	+1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	Y_3
Essai 4	+1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	Y_4
Essai 5	+1	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	Y_5
Essai 6	+1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	-1	Y_6
Essai 7	+1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	-1	Y_7
Essai 8	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	Y_8
Contrastes	$h_1 = a_0 = a_{1234}$	$h_2 = a_1$	$h_3 = a_2$	$h_4 = a_3$	$h_5 = a_4 = a_{123}$	$h_6 = a_{34} = a_{12}$	$h_7 = a_{24} = a_{13}$	$h_8 = a_{23} = a_{14}$	

✓ Autres plans d'expériences à 2 niveaux [26]

Il existe d'autres plans à deux niveaux (-1 ; +1) tels que les plans de Koshal, les plans de Rechtschaffner, les plans de Plackett et Burman, les Tables de Taguchi et les plans supersaturés.

- **Les plans de Koshal**

Ces plans permettent de détecter les effets principaux des facteurs. Ils n'autorisent pas l'analyse d'interactions. Ils sont très utiles pour dégrossir un problème et débiter un plan factoriel complet ou fractionnaire.

$$y = a_0 + \sum a_i x_i \quad [26]$$

- **Les plans de Rechtschaffner**

Ces plans correspondent à des plans factoriels fractionnaires simplifiés car ils octroient l'évaluation des interactions jusqu'à l'ordre 2.

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j \quad [26]$$

- **Les plans de Plackett et Burman**

Ce sont des analogues des plans de Koshal car ils ne permettent pas d'étudier les interactions, seulement les effets principaux des facteurs.

$$y = a_0 + \sum a_i x_i \quad [26]$$

En revanche, ils facilitent l'analyse d'un nombre de facteurs entre 4 et 5. En effet il s'agit de matrices d'Hadamard comportant 4, 8, **12**, 16, **20**, **24**, **28**, 32, 36 lignes etc... Les plans d'expériences à deux niveaux sont composés de 4, 8, 16, 32 lignes etc... Ces plans sont donc utiles pour effectuer des expériences nécessitant une quantité d'essais intermédiaires par rapport aux plans factoriels.

- **Les Tables de Taguchi**

Il s'agit de plans de Plackett et Burman auxquels « -1 » s'est changé en « 2 » et « +1 » est devenu « 1 ». La seconde modification est la traduction des plans de Plackett et Burman en Tables de Taguchi :

Tableau X : Transcription des plans de Plackett et Burman en Table de Taguchi

Plans de Plackett et Burman	Nombre d'expériences	Table de Taguchi
2 ²	4	L4
2 ³	8	L8
	12	L12
2 ⁴	16	L16

Tout comme les plans de Plackett et Burman ou de Koshal, ces Tables ne servaient normalement pas à étudier les interactions. Cependant, cela est en train de changer. Ces Tables sont très prisées dans le secteur de la qualité.

- **Les plans sursaturés**

Ces plans réalisent au moins autant d'essais qu'il y a de facteurs. On compte parmi eux les plans de de Rechtschaffner, de Plackett et Burman et les Tables de Taguchi. De même les plans factoriels fractionnaires peuvent être estimés comme des plans sursaturés.

Des facteurs principaux peuvent s'aliaser entre eux afin de concevoir des plans encore plus sursaturés que ceux vus précédemment. L'interprétation des coefficients devient alors complexe.

- ✓ Plans d'expériences à plusieurs niveaux [26]

Il est tout à fait possible d'analyser des facteurs à plus de deux niveaux. Dans ce cas-là nous aurons recours à des plans d'expériences factoriels complets ou fractionnaires au niveau requis. L'étude de deux facteurs à 3 niveaux revient à écrire le plan complet 3^2 et compte 9 essais à mener. Pour un plan factoriel complet à 3 niveaux étudiant 3 facteurs, $3^3 = 27$ expériences sont à réaliser. Face à ce trop grand nombre d'essais à réaliser, nous décidons de passer à un plan fractionnaire ($3^{3-1} = 9$ essais) appelé « carré latin ».

- **Carrés latins**

Ces plans sont utilisés dans l'étude de 3 facteurs à 3 niveaux. Ils permettent 9 essais au lieu de 27. L'analyse des interactions n'est pas nécessaire.

$$Y_i = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3$$

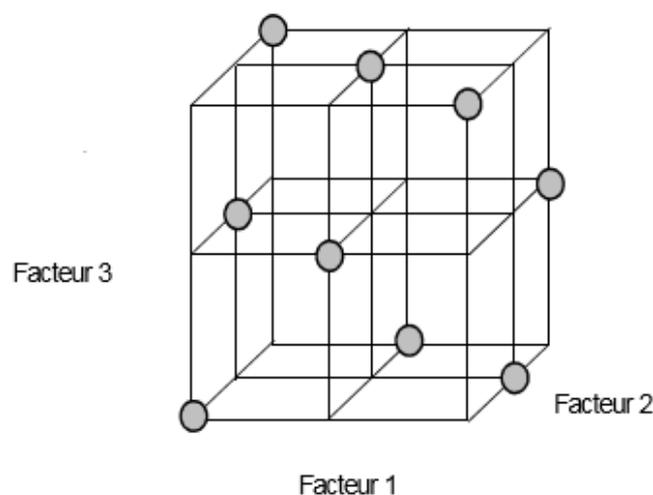


Figure 19 : Représentation d'un plan en carré latin [26]

- **Carrés gréco-latins**

Ces plans permettent l'étude de 4 facteurs à 4 niveaux mais en 16 essais. Ils sont de type 4^{4-2} . Les interactions d'ordre 2 peuvent être analysées.

- **Carrés de Youden**

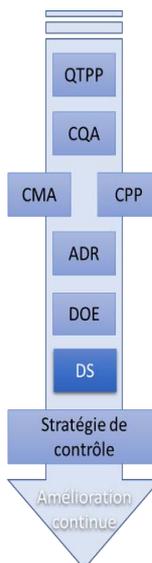
Pour des facteurs supérieurs à 4 niveaux, les carrés de Youden sont utilisés. Ils se basent sur le même principe que les carrés latins ; le nombre d'expériences décroît avec la suppression de points au sein du plan complet.

- **Plans à niveaux mixtes**

Ces plans comprennent autant de facteurs souhaités et le nombre nécessaire de niveaux conduisant à la bonne réalisation du plan d'expérience. Cela signifie que tous les facteurs ne comptent pas le même nombre de niveaux : un facteur peut disposer de 3 niveaux, un autre de 4 et un troisième de 6.

II.6. *Design Space*²⁴ (DS)

Une fois les essais priorisés, des plans d'expériences (DOE)²⁵ vont être réalisés permettant la variation des variables étudiées dans une gamme de valeurs assez vaste. Par la suite, un espace de conception nommé *Design Space (DS)* est défini [12]. Selon la guideline ICH Q8(R2), cet espace représente la relation entre les données d'entrée de processus (les « caractéristiques critiques » des matières premières (CMA) et les « paramètres » du procédé (CPP)), avec la qualité du produit fini (les « attributs qualité critiques » (CQA)) [10]. L'industriel peut évoluer dans cette espace de conception sans en informer les autorités compétentes, car toutes variations des paramètres critiques n'impactent pas sur la qualité du produit fini, cela signifie que les paramètres en question (CMA ou CPP) n'influent pas de manière significative sur les CQA. Sur le schéma ci-dessous (figure 20) est représentée la variation de deux paramètres ou caractéristiques (CMA / CPP). La forme ovale en jaune représente l'espace de conception (DS) dans lequel les paramètres n'impactent pas la qualité du produit. Les limites



²⁴ "Design Space" se traduit en français par « espace de conception »

²⁵ DOE est l'abréviation anglaise pour *Design Of Experimentation*

de cet espace de conception, notées *PAR (Proven Acceptable Range)*²⁶, sont fixées lors du développement et assurent la qualité du produit.

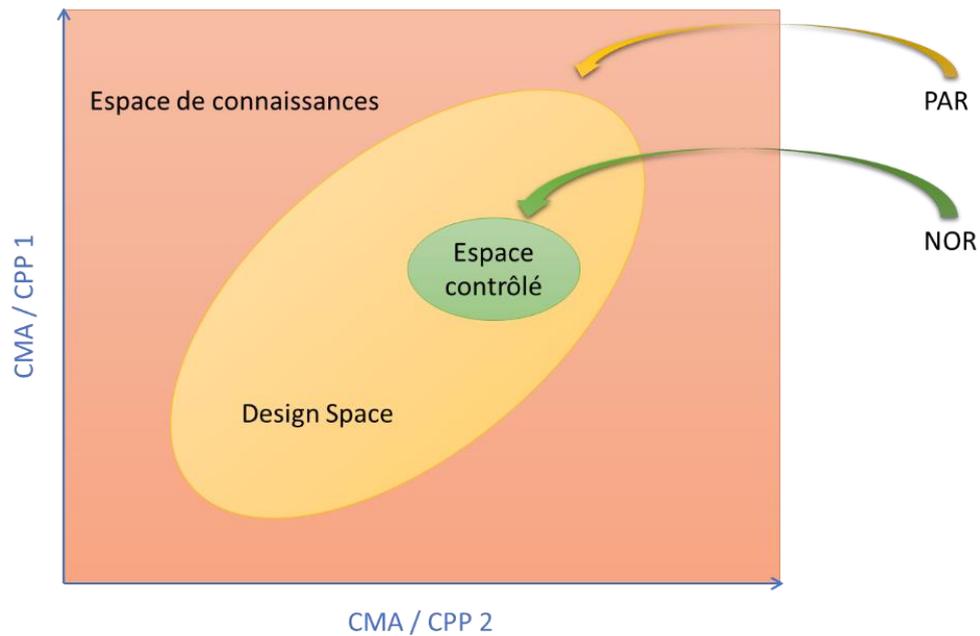


Figure 20 : Schéma d'un Design Space

A l'intérieur du *Design Space* (figure 20) se trouve un petit espace (en vert) nommé *Normal Operating Range (NOR)*²⁷, représentatif des conditions de travail habituelles, qui prend en compte les contraintes énergétiques, de rentabilité, ... [12]. Cet espace inclut les contrôles lors de la production commerciale.

Dans la *guideline ICH Q8(R2)* [10] relative au développement galénique, deux types de *DS* sont construits ; l'un des deux considère un seul « attribut qualité critique » (*CQA*) alors que l'autre est élaboré en fonction de deux *CQA*.

²⁶ *PAR* représente les limites acceptables prouvées

²⁷ *NOR* représente les limites des opérations usuelles

✓ Design Space en fonction d'un seul CQA

Lors du développement d'un nouveau comprimé un des caractères qualité critiques (CQA) est la cinétique de dissolution. Afin que la dissolution soit satisfaisante, il faut qu'au moins 80% du (des) principe(s) actif(s) soi(en)t libéré(s). Si la formulation des comprimés développés nécessite une étape de granulation humide alors les paramètres critiques (CMA et CPP) qui peuvent être étudiés sont la quantité d'eau et la taille des particules. Grâce à la succession d'un certain nombre d'essais établi par les plans d'expériences, le graphe représentatif du pourcentage de dissolution en fonction des deux (CMA / CPP) est dessiné.

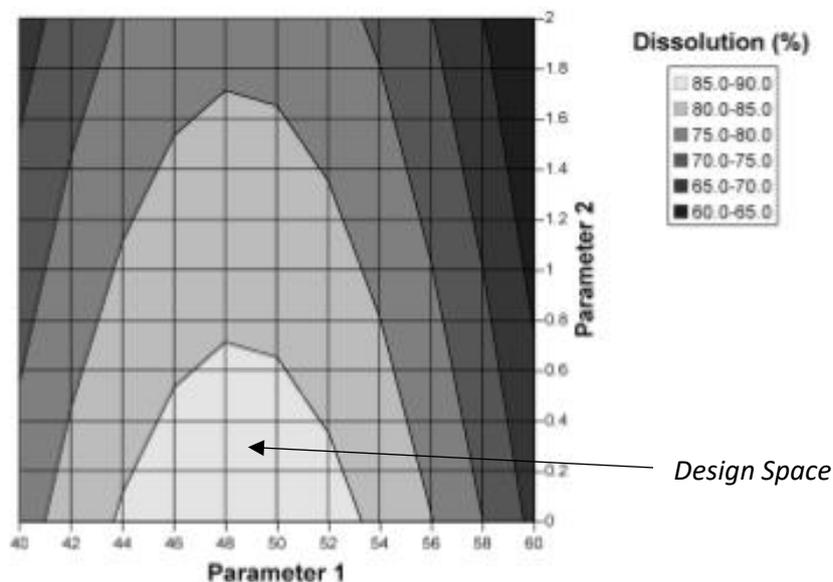


Figure 21 : Design Space de la dissolution en fonction de la taille des particules et de la quantité d'eau en deux dimensions

Il s'agit ici (*figure 21*) d'une représentation en deux dimensions du *DS* pour la dissolution (*CQA*), la quantité d'eau (paramètre 1) et la taille des particules (paramètre 2). Nous remarquons que 85% à 90% de dissolution est atteint pour une quantité d'eau se trouvant entre un peu moins de 44g et un peu plus de 53g. Cette même fourchette de dissolution se retrouve pour des particules de diamètre inférieur à 0,8mm.

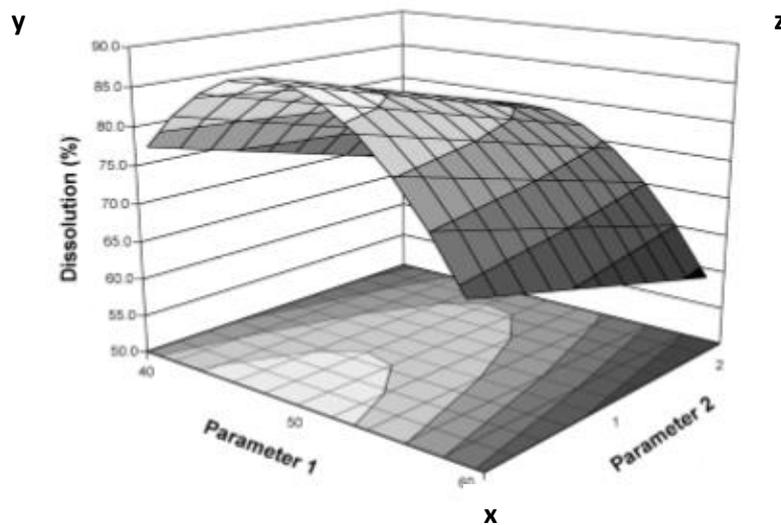
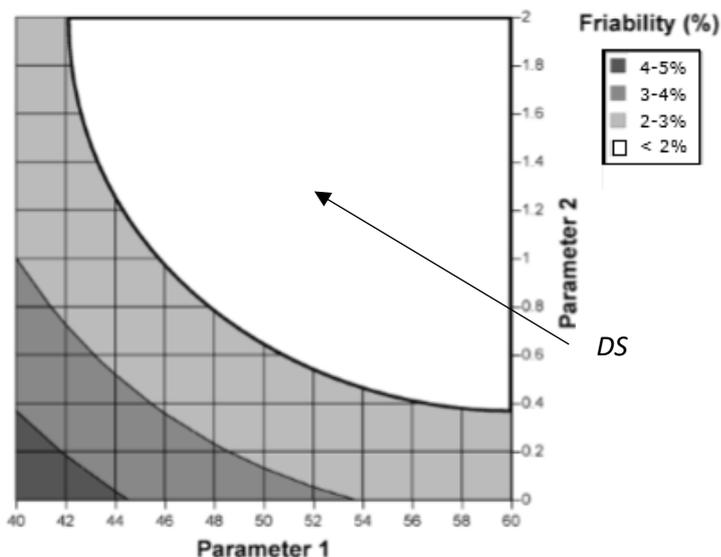


Figure 22 : Design Space de la dissolution en fonction de la taille des particules et de la quantité d'eau en trois dimensions

Le graphique ci-dessus (*figure 22*) est la représentation du *DS* de la dissolution en fonction des deux paramètres inhérents à la granulation humide, en trois dimensions. Les observations menées sur le *DS* en 2 dimensions sont les mêmes mais représentées en 3 dimensions. L'axe des ordonnées « y » comprend alors la « réponse » aux deux paramètres qui se situent sur l'axe des abscisses « x » et sur 3^{ème} axe « z ».

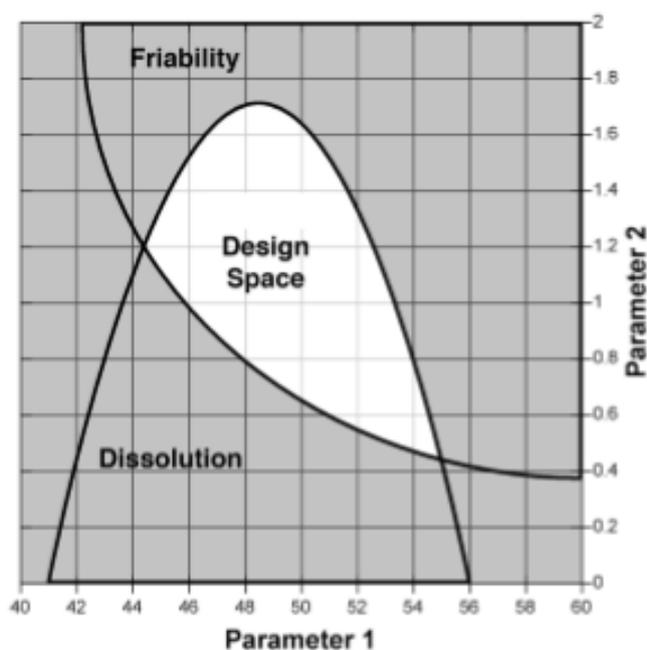
✓ Design Space en fonction de deux CQA

Dans le deuxième exemple décrit dans l'*ICH Q8(R2)* [10], un « attribut qualité critique » (*CQA*) est ajouté au *CQA* dissolution, il s'agit de la friabilité. Sachant que le taux de friabilité est fixé à 2% dans l'exemple suggéré par la guideline, les essais effectués donnent les résultats présentés dans le graphique ci-dessous.



Ce graphique ci-contre (figure 23) représente l'espace de conception de la friabilité en fonction de la quantité d'eau (paramètre 1) et de la taille des particules (paramètres 2)

Figure 23 : Graphique en deux dimensions du DS de la friabilité par rapport à la quantité d'eau et à la taille des particules



Dans le cas d'un DS comprenant deux CQA (figure 24) il faut combiner les deux DS de chaque CQA.

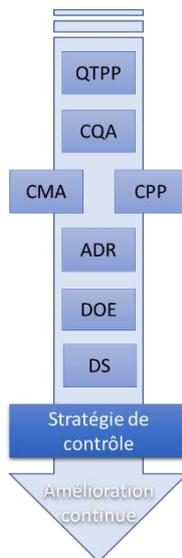
Figure 24 : Graphique du DS combinant les deux CQA en fonctions des deux paramètres

Il est à noter que l'élaboration d'un *Design Space* n'est pas une obligation ; cela sera préalablement déterminé par les plans d'expériences. Si les paramètres ou caractéristiques critiques n'interagissent pas ensemble, un espace de conception (*DS*) n'est pas nécessaire, seule une tranche de valeurs acceptables est définie.

Par la suite, un système assurant le maintien des valeurs des *CPP* et des *CMA* dans l'espace prédéfini est instauré. Il s'agit de la stratégie de contrôle qui utilise comme outils les technologies d'analyse des procédés (*PAT*).

II.7. Stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle est définie dans la guideline du système de la qualité pharmaceutique dénommée *ICH Q10* [7], comme un ensemble d'outils permettant le contrôle, l'analyse des variations des paramètres (*CMA* et *CPP*), afin qu'ils soient à l'intérieur de valeurs acceptables. Cela implique la compréhension du procédé dans le but de le maîtriser et par conséquent de l'améliorer. Les contrôles préétablis peuvent impliquer les attributs des matières premières, les paramètres du procédé en lien avec les installations et les conditions de fonctionnement des équipements, mais aussi les contrôles en cours de fabrication, les spécifications du produit fini, ainsi que les méthodes associées et la fréquence de surveillance et de contrôle [27]. L'objectif est toujours d'atteindre les critères d'acceptabilité des *CQA*, afin d'assurer la qualité du produit requise, définie lors de l'établissement du *QTPP*. Les connaissances acquises au cours du développement donnent l'opportunité de la mise en pratique de contrôles ciblés tout au long du cycle de vie du produit (développement, transfert et production) et ainsi de réduire les contrôles en fin de production.



La stratégie de contrôle mise en œuvre utilise les données enregistrées pour les *DS* et/ou les outils *Process Analytical Technologie (PAT)*²⁸ (figure 25).

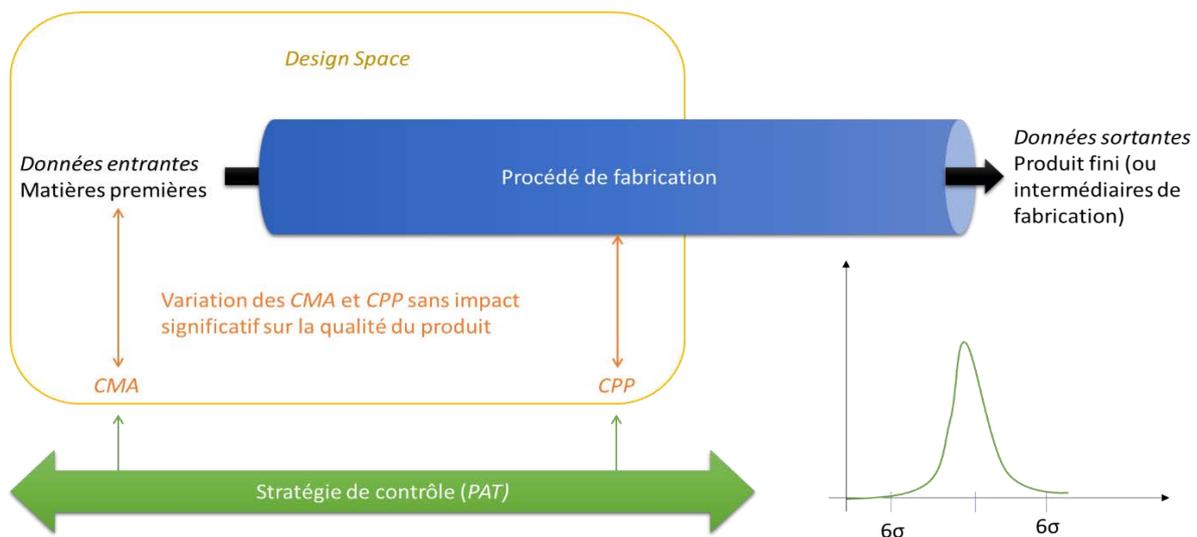


Figure 25 : Schéma représentatif de la stratégie de contrôle à travers la méthode PAT

²⁸ PAT se traduit par : « Technologie Analytique de Processus »

La stratégie de contrôle est élaborée à la fin de la phase de développement, une fois le procédé de fabrication optimisé. Elle évolue pendant la phase de transposition en lots pilotes et est confirmée lors du passage à l'échelle industrielle [14].

La technologie analytique de processus autrement dit *PAT* est conçue pour promouvoir une innovation efficace pendant la phase de développement mais aussi tout au long de la production et de l'assurance qualité, en se basant sur la bonne compréhension des procédés de fabrication, de conditionnement et de stockage [28]. Cela signifie que toutes les sources critiques de variabilité sont identifiées et expliquées, que la variabilité est gérée par les procédés et que les caractéristiques qualité du produit peuvent être prédites avec exactitude et de manière fiable, grâce aux *Design Space* de formulation (incluant les *CMA*) et de procédé (impliquant les *CPP*) établis précédemment. Le *PAT* concourt à un gain de sécurité, d'efficacité et de qualité qui sont susceptibles de :

- Réduire la durée des cycles de production grâce aux contrôles réguliers tout le long de la ligne de production.
- Prévenir les « non-conformités » (NC), les rebus et les retraitements.
- Libérer les lots en temps réel.
- D'accroître l'automatisation et par conséquent de favoriser la sécurité des opérateurs en réduisant l'erreur humaine.
- De parfaire l'énergie et les matériaux utilisés, et d'augmenter la capacité.
- De faciliter les procédés continus pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités (utilisation d'équipements dédiés à un mini-transfert d'échelle pour éliminer quelques problèmes liés à l'étape de transposition)

L'agence du médicament des Etats-Unis d'Amérique considère l'outil *PAT* comme « *un système permettant la conception, l'analyse et le contrôle du procédé de fabrication à travers la mesure en temps réel (cad. pendant la fabrication) des attributs qualité critiques et de performances, des matières premières, des matériaux et des procédés, dans le but de garantir la qualité du produit fini* » [28] [10].

Le système *PAT* se classe en 4 catégories :

✓ Les outils de conception

Ils permettent un gain de connaissances scientifiques grâce à l'acquisition de données et d'analyses statistiques tels que les plans d'expériences.

✓ Les outils d'analyse des procédés

Comme son nom l'indique le système *PAT* analyse les divers procédés à travers des analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques et des analyses de risque.

Il s'agit ici d'appareils de mesures environnementales (température, humidité, pression), chimiques, physiques, microbiologiques, ... Ces détecteurs sont disposés soit après, soit sur ou encore inclus dans la ligne de production. Pour un analyseur proche de la ligne de production, l'échantillon est retiré de celle-ci, puis analysé à proximité. Lorsque l'appareil de mesure se situe sur la ligne de production, alors l'échantillon est simplement dévié de la production et peut potentiellement retourner dans le cycle de production après analyse. Si l'analyse se trouve dans la ligne de production, l'échantillon n'est à aucun moment retiré de la production pour être analysé.

✓ Les outils de contrôle des procédés (de fabrication, de stockage, de conditionnement)

Les *CMA* et *CPP* sont mesurés et contrôlés par ces outils du système *PAT*. Ils vérifient que les attributs et paramètres critiques se trouvent bien à l'intérieur de l'espace de conception (*Design Space*). On retrouve ici la méthode 6σ et les cartes de contrôle.

✓ Les outils d'amélioration continue et gestion des connaissances

Grâce aux données recueillies tout au long du cycle de vie du produit, les connaissances scientifiques nécessaires au processus d'amélioration continue ont pu être rassemblées ; cela facilite la communication avec les agences réglementaires. Afin d'optimiser l'exploitation de ces données, la gestion de celles-ci doit être irréprochable.

Partie 3 : L'application de la démarche *Quality by Design*

I. L'approche *Quality by Design* en développement

Le développement d'un nouveau produit selon de la démarche *QbD* peut au premier abord augmenter la durée de la phase de développement. Toutefois, au cours de cette première étape est instauré un procédé robuste et correctement contrôlé. De plus la gestion des moyens à mettre en place au cours du développement entraîne une optimisation du temps de travail, donc un gain de temps par la suite. Par ailleurs, un travail pluridisciplinaire et collectif est encouragé ; les différents services (développement galénique, développement analytique, contrôle qualité, production et réglementaire) interagissent afin que chaque étape du cycle de vie du produit soit la plus efficiente possible.

La phase de développement a lieu en laboratoire et dans un environnement ne respectant pas obligatoirement les BPF (*GMP*). Le schéma ci-dessous (*figure 26*) présente les diverses étapes successives de la phase de développement dans l'industrie. La phase initiale comprend la fixation des objectifs à travers l'élaboration du *QTPP* et la détermination des *CQA*. Ensuite vient la réalisation de la stratégie de développement avec l'établissement des *CMA* et des *CPP*. Au cours de cette étape une analyse de risque est menée afin d'obtenir les facteurs clefs est les facteurs²⁹ critiques qui permettront par la suite la réalisation de plans d'expériences. Une fois la phase initiale achevée, la phase de développement à proprement parler peut débuter. Elle implique des essais de formulation et de procédé de fabrication entraînant la formation de *Design Spaces* de formulation et de procédé, dans lesquels des facteurs peuvent varier sans altérer la qualité du produit.

²⁹ Facteur : paramètre ou caractéristique

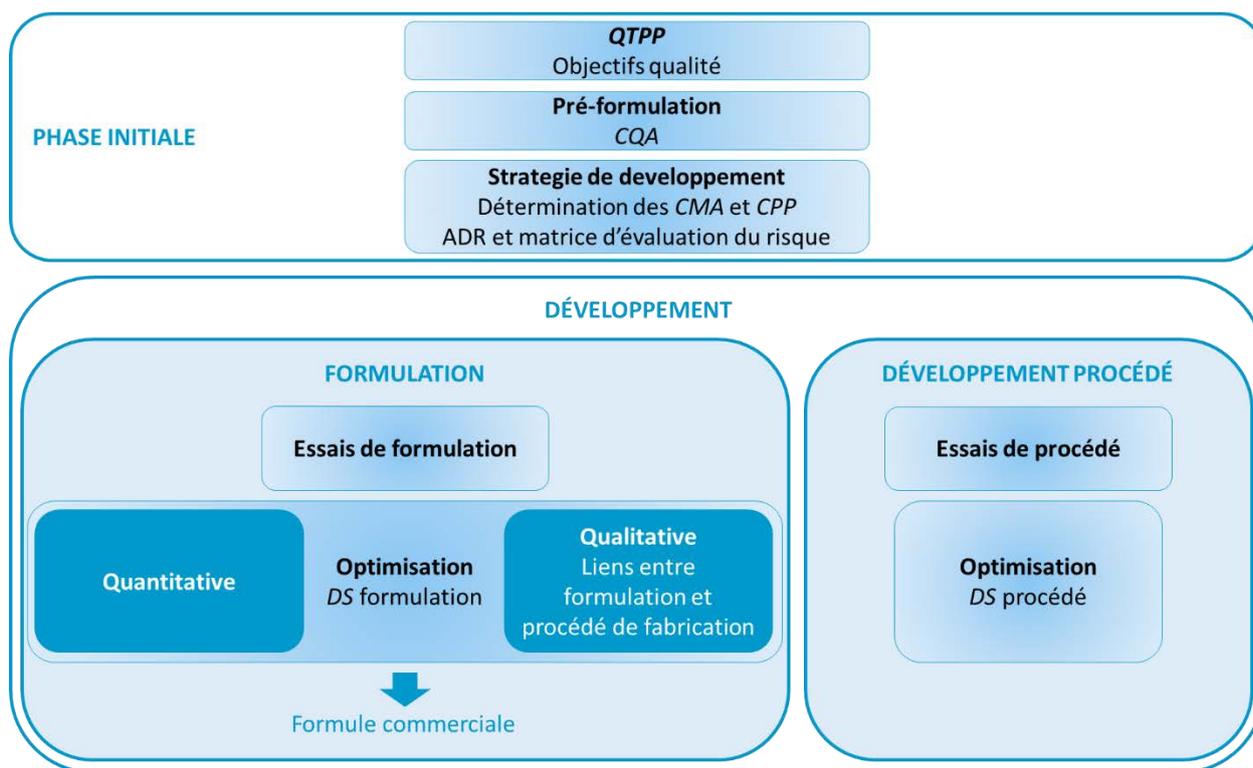


Figure 26 : Schéma des différentes étapes du développement d'un nouveau produit

I.1.Phase initiale

✓ Rédaction du QTPP (Quality Target Product Profile)

Avant l'étape de développement a lieu la phase initiale qui détermine le projet et ses objectifs. Celle-ci se base sur des études de marché, les coûts de revient industriels, les prévisions de ventes, ... Durant cette phase, la rédaction du profil qualité du produit est élaborée, le développement peut alors débuter.

✓ Pré-formulation

Le développement commence par l'acquisition de connaissances sur les caractéristiques physico-chimiques et biologiques des matières premières. Celles-ci permettent de sélectionner les attributs qualité critiques (CQA), en fonction des « objectifs qualité » déterminés dans le QTPP.

Par la suite, des études de compatibilité entre excipients et principe(s) actif(s) sont réalisées.

✓ Stratégie de développement

L'objectif étant de satisfaire aux exigences du *QTPP*, une stratégie de développement est mise en place. Elle passe par l'élaboration d'une formule théorique qui est amenée à évoluer, et par la proposition d'un procédé de fabrication, non figé au cours du développement.

Les caractéristiques critiques des matières premières (*CMA*) ainsi que les paramètres critiques du procédé de fabrication (*CPP*) sont fixés au cours de cette étape du développement.

S'en suit une analyse de risque entraînant la création d'une matrice initiale d'évaluation du risque.

1.2. Le développement

✓ Essais de formulation

L'objectif de la formulation est d'identifier les *CMA* (*Critical Material Attributes*) ayant un impact sur les *CQA* (*Critical Quality Attributes*) ; pour ce faire, des plans d'expériences sont proposés. Plusieurs formules sont établies et mises en stabilité exploratoire dans les conditions suivantes 20°C / 60% RH, 30°C / 65% RH et 40°C / 75% RH afin de déterminer la formule principale. Une étude de dégradation forcée *stress testing* est aussi réalisée. Pour cela un mélange de poudre du verum ainsi que du placebo sont placés en situation de stress exploratoire (80°C et 80°C / HR 75% et analysés à 0h, 48h, 72h, 7 jours, et 10 jours) afin d'évaluer les produits de dégradation potentiellement générés. Un premier niveau de qualité des matières premières est défini.

En parallèle le conditionnement primaire est sélectionné en fonction des études de compatibilité contenant / contenu.

✓ Essais de procédés de fabrication

Grâce aux plans d'expériences, les *CPP* (*Critical Process Parameters*) qui impactent la qualité du produit sont identifiés. Ensuite la matrice initiale d'évaluation du risque est revue ; une deuxième matrice est créée.

✓ Optimisation de la formule

• **Quantitative**

La formule qualitative étant élaborée précédemment lors de la phase de formulation, le but est maintenant d'établir la formule quantitative. A la suite de la deuxième matrice d'évaluation du risque, des plans d'expériences voient le jour, faisant varier la quantité des excipients de la formule déterminée. Cela aboutit à un *Design Space* de formulation.

La formule quantitative étant définie, des études de stabilité du produit seul ou conditionné sont lancées.

• **Qualitative**

Une fois les pourcentages d'excipients et de substances actives fixés, des plans d'expériences sont élaborés afin d'établir les liens existants entre la formulation et le procédé de fabrication. Cela contribue à l'optimisation qualitative de la formule.

A ce stade, la formule commerciale est définie.

✓ Optimisation du procédé de fabrication

Suite aux essais de développement de quelques procédés et à l'optimisation de la formule à travers la mise en évidence des interactions entre le procédé et la formulation, les connaissances nécessaires à l'optimisation du procédé de fabrication sont acquises. A ce stade les plans d'expériences sont encore de rigueur afin d'analyser les paramètres du procédé qui influent sur la qualité du produit fini, décrite dans le *QTPP*. Une première ébauche du *Design Space* de procédé est installée. La robustesse du procédé vis à vis des paramètres jugés critiques est déjà appréhendée.

La stratégie de contrôle *Process Analytical Technology (PAT)* est mise en place, afin d'instaurer les contrôles tout au long de la production. De plus, les recommandations pour la transposition sont définies.

II. L'approche du *Quality by Design* dans la phase de transposition

L'étape de transposition se fait obligatoirement dans un environnement *GMP* et se déroule entre le laboratoire où a lieu le développement et le site de production dans lequel le produit est fabriqué. Nous distinguons la transposition en lots pilote et la transposition

industrielle (*figure 27*). Cette phase se termine par la validation du procédé de fabrication (*figure 27*). Des études sur le conditionnement primaire et secondaire sont menées en parallèle de la phase de transposition (*figure 27*).

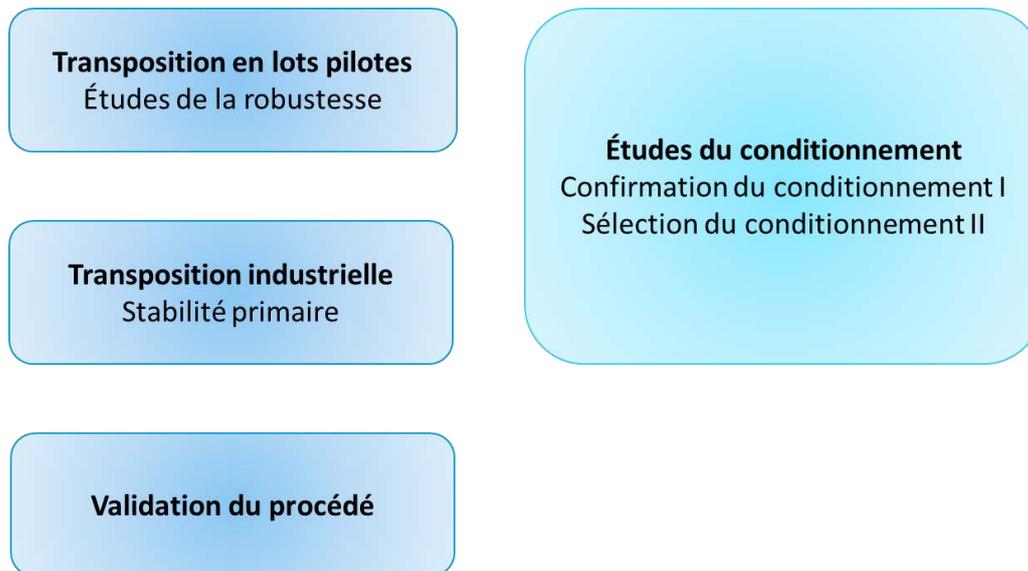


Figure 27 : Schéma des différentes étapes de la phase de transposition

✓ Transposition en lots pilotes

Avant qu'ait lieu la transposition, une simulation est réalisée. Les données sur les équipements utilisés en production sont nécessaires, toutefois il est préférable de disposer du même type d'outillage entre le développement, la transposition et la production.

Cette étape transpose le procédé de fabrication de l'échelle du laboratoire (petite échelle) à l'échelle du pilote (échelle moyenne). Les connaissances acquises lors de cette phase permettent de confirmer les limites du *DS* de procédé élaboré pendant le développement lors de l'optimisation du procédé de fabrication. Des plans d'expériences réduits au nombre de trois niveaux de variation des *CPP* (limites inférieure, supérieure et optimum du *DS*) sont réalisés, afin de réévaluer les limites du *Design Space* de procédé ; si la valeur centrale de celui-ci est décalée, alors les valeurs extrêmes sont recalculées. Les données du *DS* de procédé à l'échelle du laboratoire et à l'échelle du pilote sont analysées et des investigations sont mises en œuvre pour comprendre les causes de ces variations.

L'objectif de cette phase est aussi d'évaluer la robustesse du procédé de fabrication, autrement dit la capacité du procédé de fabrication à encaisser diverses variations [10]. Cela

est possible grâce aux données emmagasinées au cours du développement et à des essais supplémentaires ciblés. Deux types de robustesse sont évalués :

- **La robustesse de la qualité physique des matières premières**

Cela signifie que même lors de variations de la qualité des matières premières (changement de fournisseur), le produit fini répond aux exigences qualité définies dans le *QTPP*. En effet, certains attributs des matières premières peuvent différer pour un même excipient ou substance active, comme la taille des particules, la viscosité, le point de fusion, ...

- **La robustesse du procédé de fabrication**

Le procédé de fabrication doit conserver les mêmes performances dans des environnements différents (passage du laboratoire au secteur industriel). Il s'agit donc de l'analyse des paramètres de chaque étape du procédé afin de déterminer les limites dépendant des outillages et de les comparer avec les limites du *Design Space* du procédé de fabrication.

A ce stade les limites *NOR (Normal Operating Range)* et *PAR (Proven Acceptable Range)* doivent être fixées. Pour cela, une analyse de défaillances du procédé de fabrication peut être envisagée selon la méthode de l'AMDEC.

A l'issue des études de robustesse les niveaux de criticité des caractéristiques des matières premières (*CMA*) et des paramètres du procédé (*CPP*) sont réévalués et le *QTPP* peut évoluer.

- ✓ Etudes du conditionnement primaire et secondaire

Ces études ont lieu en parallèle des études de robustesse réalisées lors de la transposition en lots pilotes. Le premier objectif de cette étape est de confirmer le conditionnement primaire sélectionné lors des essais de formulation et validé à la suite des essais de stabilité pendant la phase d'optimisation de la formule. Le second objectif est le développement du conditionnement secondaire en fonction des études de marché réalisées au préalable. Les équipements utilisés en production sont étudiés afin d'assurer la conformité des conditionnements I et II à leurs fonctions ; ceux-ci sont ajustés à la cadence des machines ; le format doit être adéquat...

✓ Transposition industrielle

Il s'agit ici du passage de l'échelle pilote à une échelle plus grande, qui correspond aux quantités fournies lors de la production. Il est préférable d'effectuer cette transposition sur le site de production. Les niveaux de criticité des *CMA* et *CPP* ainsi que les *Design Space* de formulation et de procédé sont confirmés, et la stratégie de contrôle est améliorée.

Des études de stabilité accélérées à long terme et court terme sont générées sur des lots industriels. Ces données viennent compléter le *QTPP*.

✓ Validation du procédé

La validation du procédé de fabrication nécessite dans un premier temps la justification du procédé en question. Cela passe par confirmation des limites *NOR* et *PAR*, ainsi que de la stratégie de contrôle *PAT* ; cela comprend les contrôles des matières premières ainsi que des contrôles en cours et en fin de production. Une deuxième étude de robustesse est aussi menée sur la ligne de production afin de démontrer la faisabilité du procédé de fabrication à l'échelle industrielle. Les *CPP* sont classés suivant leur niveau de criticité selon la matrice d'évaluation finale, et les deux *DS* (de formulation et de procédé) sont validés.

Au cours du temps, la méthodologie de validation du procédé de fabrication en production a évolué. En 1987, il s'agit d'une approche minimaliste qui consiste à contrôler la qualité commerciale des lots ; la définition de 1987 selon la *FDA (Food and Drug Administration)*³⁰ dans la directive "*Guideline on General Principles of Process Validation*" est la suivante : « *l'établissement de preuves documentées, fournissant un haut degré d'assurance, qu'un procédé spécifique délivrera systématiquement un produit conforme à ses spécifications prédéterminées et à sa qualité désirée* » [14]. Puis en novembre 2008, cet organisme revoit cette définition en tenant compte des recommandations inculquées dans les *guidelines ICH Q8, Q9* et *Q10*. La validation du procédé de fabrication est basée sur des contrôles continus tout au long du cycle de vie du produit. Selon la définition de la *FDA* de 2008 la stratégie de contrôle se définit comme « *la collecte et l'évaluation des données, de la*

³⁰ *FDA (Food and Drug Administration)* est l'autorité compétente qui octroie la mise sur le marché de nouveaux produits aux Etats Unis. C'est le pendant de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) en France.

conception du procédé à la production commerciale, fournissant la preuve scientifique qu'un procédé est capable de délivrer systématiquement un produit de qualité » [14] [29]. Dernièrement en janvier 2011, une révision de cette guideline "Process Validation: General Principles and Practices" a été donnée, sans toutefois apporter des modifications à cette précédente définition [29]. Elle stipule que le processus de vérification assure la qualité du produit fini. Cela implique que la qualité, la sécurité et l'efficacité soient prises en compte dès la phase de conception du produit et tout au long de sa fabrication. Par ailleurs la qualité ne peut pas être assurée seulement par des contrôles en fin de chaîne de production. Chaque étape du procédé de fabrication est contrôlée afin de s'assurer que tous les attributs qualité du produit fini spécifiés dans le *QTPP* sont respectés [29]. Le processus de vérification se décline en trois étapes [29] :

- La conception du procédé :
Le procédé de fabrication commercial est obtenu durant cette 1^{ère} étape basée sur les connaissances acquises pendant les phases de développement et de transfert (*scale-up*).
- La qualification du procédé :
La conception du procédé de fabrication est évaluée afin de déterminer sa capacité à reproduire la production des lots commercialisés.
- La vérification continue du procédé :
La vérification en continu du procédé de fabrication est obtenue pendant la production en routine qui assure la stabilité du procédé à chaque contrôle.

III. L'approche *Quality by Design* en production

La démarche *QbD* engendre des contrôles tout au long du cycle de vie du produit, ce qui permet la réduction du nombre de « non-conformités » et donc une diminution de la quantité de lots rejetés. De plus, le temps d'attente des résultats d'analyses est réduit, cela écourte le temps de production et donc favorise la libération des lots en temps réel [14]. Grâce aux connaissances scientifiques acquises ainsi qu'à la traçabilité de toutes les données générées au cours du développement, il est aisé de remonter à la cause lors d'une réclamation ou d'un problème de production en routine.

De plus, la démarche *QbD* demande des études poussées de transposition ce qui facilite l'adaptation des entreprises lors de changement d'échelles.

III.1. La méthode 6σ

On retrouve ici la méthode 6σ qui est basée sur la mesure et l'analyse statistique du procédé de fabrication, en vue d'obtenir un minimum de défaut [30]. La lettre grec σ représente l'écart-type (la dispersion des valeurs) par rapport à la moyenne μ . Ici la distribution suit une loi Normale donc la moyenne μ se confond avec la médiane.

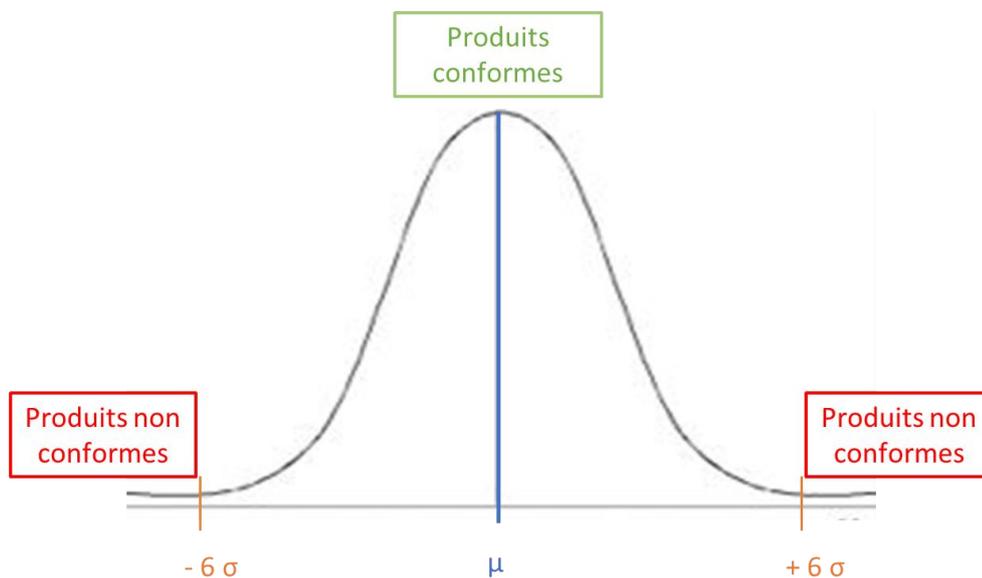


Figure 28 : Courbe de Gauss représentant la méthode 6σ

D'un point de vue statistique les nombres de « conformités »³¹ et de « non-conformités »³² sont représentés selon une courbe de Gauss (figure ci-dessus). Selon la loi Normale, les défauts et rebus sont relégués aux deux extrémités de la courbe.

Grâce à la méthode 6σ ces déviations deviennent des problèmes qualité extrêmement rares. Un procédé répondant à cette méthode ne doit pas produire plus de 3,4 produits défectueux (résultat inacceptable) par million d'opportunités [30]. Cette méthode est plus précise que si l'outil statistique était fixé à moins de 6σ (5σ , 4σ , 3σ , etc...).

³¹ « conformité » : résultat conforme aux spécifications du cahier des charges

³² « non-conformité » : résultat déviant par rapport aux spécifications du cahier des charges

La capacité à mesurer le type et le quota de « non-conformités » d'un produit engendre la rectification des défauts de fabrication. Cet outil statistique s'inscrit dans une démarche d'amélioration *DMAIC*³³ qui se déroule selon la succession des étapes suivantes :

– **Définir :**

A cette étape il faut définir le problème, sur quels produits se situe le défaut, identifier les défauts mesurables, fixer les objectifs.

– **Mesurer :**

Il s'agit de rassembler les informations disponibles relatives à la situation courante et regrouper les données enregistrées par types de déviance.

– **Analyser :**

Il faut étudier l'importance des défauts, chercher les causes, proposer des hypothèses. Cette étape recourt à l'analyse quantitative des données grâce à des outils mathématiques et statistiques adaptés, ce qui permet de confirmer ou d'infirmer les hypothèses au préalable émises.

– **Améliorer :**

L'objectif de cette phase est de chercher, émettre et appliquer les solutions appropriées à chacune des causes des déviations.

– **Contrôler :**

Il s'agit de suivre l'évolution de la nouvelle situation instaurée, d'analyser les résultats et d'évaluer l'efficacité de la solution employée.

Des applications de cette démarche sont spécialement conçues pour la méthode 6σ . A chacune des étapes de la démarche *DMAIC* correspond des outils d'analyses conçus pour le suivi des procédés et appropriés aux différents processus³⁴ ou produit [30]. Il se peut que ces derniers ne puissent plus être améliorés et ne répondent plus aux exigences du cahier des charges, dans ce cas la méthode 6σ va être utilisée pour la création de nouveaux processus ou produit, nommé *Design For Six Sigma (DFSS)*. Les trois premières étapes de cette démarche

³³ *DMAIC* : Définir, Mesurer, Analyser, *Improve* (Améliorer), Contrôler

³⁴ Processus : suite d'opérations permettant la transformation les données entrantes en données sortantes. Ici les processus peuvent être les procédés de fabrication, de conditionnement, de stockage ou de transport.

*DMADV*³⁵ sont communes avec la démarche *DMAIC* (Définir, Mesurer et Analyser). S'en suit une phase de développement, puis de vérification [30].

III.2. Les cartes de contrôle qualité

La qualité d'un produit lors de sa production possède deux ennemis : « *les écarts aux spécifications cibles* » et « *une dispersion excessive autour des spécifications cibles* » [31]. Les cartes de contrôle (*figure 29*) surveillent le procédé de fabrication pendant la production du produit. Celles-ci permettent des contrôles « on-line » ou « in-process » [31]. Il s'agit d'extraire un pool d'échantillon d'un lot à contrôler de la ligne de production et de l'analyser suivant des cartes linéaires représentant la dispersion des échantillons et leur proximité par rapport à la valeur cible. Une carte de contrôle dispose de deux types de limites pré-spécifiées : les limites de surveillance (inférieure et supérieure) et les limites de contrôle (inférieure et supérieure). Si des valeurs se retrouvent en-dehors des limites de contrôle, alors le processus est décrété « hors-contrôle » [31] ; des investigations sont lancées afin d'en rechercher la cause.



Figure 29 : Exemple d'une carte de contrôle

Ces cartes sont aussi appelées cartes de Shewhart du nom du physicien statisticien, connu comme étant le père des méthodes MSP (Maîtrise Statistique des Procédés).

³⁵ *DMADV* : Définir, Mesurer, Analyser, *Design* (Développer), Vérifier

IV. L'approche *Quality by Design* au niveau réglementaire

D'après l'ICH Q8(R2) [10], travailler à l'intérieur d'un *Design Space* n'engendre pas de changement, cela entraîne une réduction des dossiers de soumission en post-approbation et la possibilité d'améliorer le procédé, du moment que les variations de celui-ci restent cloisonnées à l'intérieur du *DS*, sans que ce dernier fasse l'objet de contrôles supplémentaires pour être approuvé par les autorités compétentes. Il y a donc une flexibilité réglementaire qui facilite l'approbation des dossiers de soumission par les autorités.

Le 28 juillet 2014, la Conférence Internationale pour l'Harmonisation (l'ICH³⁶) a publié un « Concept Papier Final » annonçant l'élaboration d'une nouvelle directive Q12 *“Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management”*. Ce guide vient en appui aux *guidelines* Q8, Q9, Q10 et Q11, et diffuse une approche nouvelle en matière de maîtrise des changements post-approbation au niveau de la chimie, de la production et des contrôles regroupés sous le terme *CMC (Chemistry, Manufacturing Controls)* [32]. D'après le *“Final Concept Paper”*, « l'adoption de cette future ligne directrice favorisera l'innovation, l'amélioration continue, renforcera l'assurance qualité et assurera l'approvisionnement du produit » [33]. Il rendra la gestion des modifications post-approbation des *CMC*³⁷ plus accessible, notamment en mettant l'accent sur la transparence, la prédiction et l'efficacité, tout au long du cycle de vie du produit [33] [34]. La finalité de ce dernier est d'implanter le concept du *QbD* dans la phase de commercialisation du produit, afin de couvrir l'ensemble du cycle de vie du produit [32]. L'ICH Q12 devrait donc amener une plus grande flexibilité opérationnelle. Les bénéfices, que devrait apporter cette guideline, et espérés par l'industrie du médicament sont les suivants [33] [34] :

- « Harmoniser la gestion du changement, afin d'améliorer la disponibilité et la fiabilité de l'approvisionnement, en permettant aux entreprises et aux régulateurs de gérer les changements *CMC* de manière plus transparente et plus efficace sur l'ensemble du cycle de vie du produit »

³⁶ ICH: International Conference of Harmonisation

³⁷ Chemistry, Manufacturing Controls

- « Faciliter la surveillance réglementaire axée sur les risques et l'optimisation des ressources pour l'évaluation et l'inspection »
- « Aider l'industrie à maintenir et mettre à jour le dossier pour assurer la conformité. Les approches et les interprétations sont simplifiées et harmonisées. »
- « Mettre l'accent sur l'utilisation de la stratégie de contrôle en tant que composante clef de l'engagement réglementaire dans le dossier reliant le dossier actif à d'éventuels changements futurs »
- « Améliorer l'utilisation des outils réglementaires pour la gestion prospective du changement : plans de gestion des changements (PACM³⁸). »
- « Aider à assurer la fiabilité de l'approvisionnement en permettant la gestion stratégique des changements post-approbation, ce qui pourrait atténuer les pénuries de médicaments liées aux problèmes de fabrication et de qualité. »
- « Soutenir l'amélioration continue du processus de fabrication et de la stratégie de contrôle ce qui peut entraîner une diminution de la variabilité du produit et une efficacité de fabrication accrue. »
- « Augmenter l'efficacité de fabrication. »
- « Faciliter l'introduction d'innovations et PACM. »
- « Soutenir la mise en œuvre du concept de cycle de vie de la validation des processus. »
- « Activer le cycle de vie de la stratégie de contrôle (maintenance du modèle, cycle de vie analytique). »

Cette guideline s'adressera aux produits pharmaceutiques, chimiques, biologiques et biotechnologiques prochainement commercialisés mais également à ceux figurant déjà sur le marché.

³⁸ PACM "Post-Approval Change Management"

Conclusion

Il n'est pas facile d'améliorer la qualité du produit à la fin de sa fabrication ; nous ne pouvons qu'effectuer des contrôles afin de garantir sa qualité répondant aux exigences spécifiées. Il est donc indispensable d'impliquer la notion de qualité dès le début de la conception afin de garantir un niveau de sécurité et d'efficacité de plus en plus élevé. De plus, la méthode *Quality by Design* permet aux industriels d'optimiser le temps de travail et de réaliser de nombreux gains aussi bien sur le plan financier que réglementaire en apportant une plus grande flexibilité qu'auparavant.

Grâce aux plans d'expériences le nombre d'essais est réduit, ce qui minimise les coûts de développement mais aussi de production. Ils aboutissent à la délimitation de l'espace de conception (*DS*) représentant les conditions optimales du procédé de fabrication. Cela favorise le respect des spécifications établies au préalable lors de la création du cahier [25]. Les plans d'expériences aboutissent à des gains financiers et de temps mais aussi scientifiques qui entraînent une meilleure gestion des « non-conformités ».

La démarche *Quality by Design* ne s'applique pas seulement au développement et à la production de nouveaux produits ; celle-ci peut aussi s'adapter aux médicaments déjà présents sur le marché pharmaceutique. De plus, cette méthode peut s'intégrer à n'importe quelle étape du cycle de vie d'un médicament [15].

Bibliographie

1. **ICH Official web site: ICH** [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org/home.html> [consulté le 19 septembre 2017]
2. **CTD. ICH** [En ligne] Disponible sur : <http://www.ich.org/products/ctd.html> [consulté le 19 sept 2017]
3. **CTD. Triangle.** pdf [En ligne] Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf [consulté le 19 sept 2017]
4. **ICH Q9.** Guideline. 9 novembre 2005. *Quality Risk Managment.* pdf [En lignr] Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf [consulté le 16 sept 2017]
5. **AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.** 2011. *Bonnes Pratiques de Fabrication.* pdf [En ligne] Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf [consulté le 10 oct 2017]
6. **BPF – GMP.** 2007. Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique [En ligne]. *Challenge Optimum S.A.* Disponible sur : <https://www.optimum.ch/nos-services/conseil-en-systemes-de-management/bpf-gmp/> [consulté le 10 oct 2017].
7. **ICH Q10.** Guideline. 4 juin 2008. *Pharmaceutical Quality System.*pdf [En ligne] Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf [consulté le 18 sept 2017]
8. **ICH Q6.** Stp 4. 6 octobre 1999. *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances.* pdf [En ligne] Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf [consulté le 16 sept 2017]
9. **ICH Q6B.** Guideline. 10 mars 1999. *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.* pdf [En ligne] Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf [consulté le 6 oct 2017]
10. **ICH Q8 (R2).** Guideline. Août 2009. *Pharmaceutical Development.* pdf [En ligne] Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf [consulté le 16 sept 2017]
11. **YEKPE K.** 2014. Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application de la conception du quality by

BIBLIOGRAPHIE

- design. *Thèse d'exercice*. Sciences des Procédés - Sciences des Aliments. Université de Montpellier.
12. **RICHARD F.** 2012. Le "quality by design" : un guide pour débiter. *STP Pharma.pdf* [En ligne] Disponible sur : http://voisinconsulting.com/sites/default/files/2012_STP%20Pharma_Florence_Richard.pdf [consulté le 16 sept 2017]
 13. **ROCHE Y.** 2 Mars 2011. *Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10.* pdf [En ligne] Disponible sur : http://www.acadpharm.org/dos_public/ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf [consulté le 16 sept 2017]
 14. **CAIR M.** 2011. Application du « Quality by Design » dans un centre de développement industriel. *Thèse d'exercice*. Sciences Pharmaceutiques. Université de Limoges.
 15. **POTTER C.** mars 2009. PQLI Application of Science- and Risk-based Approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to Existing Products. *Pharmaceutical Innovation*. Vol 4 N°1. p 4-23.
 16. **HANNA C, FICALORA J.** Quality by Design (QbD) | Lean Six Sigma Training and Certification. *SixSigma*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.6sigma.us/quality-by-design/> [consulté le 20 sept 2017]
 17. **CMC-IM Working Group.** 2008. Case study: « ACE Tablets ». *CONFORMIA*.
 18. **Pharmaceutical Development Report.** Avril 2012. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. *Module 3 Quality 3.2.P.2 Pharmaceutical Development.* pdf [En ligne]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM304305> [consulté le 28 octobre 2017]
 19. **Q3B (R2)** Guideline. 2 juin 2006. *Impurities in New Drug Products.* pdf [En ligne]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2__Guideline.pdf [consulté le 28 octobre 2017]
 20. **Q3C (R5).** Step 4. 4 février 2011. *Impurities: Guideline for Residual Solvents.* pdf [En ligne]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf [consulté le 28 octobre 2017]
 21. **Q3D.** Step2b. 26 juillet 2013. *Guideline for Elemental Impurities.* pdf [En ligne]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step2b.pdf [consulté le 28 octobre 2017]

BIBLIOGRAPHIE

22. **Pharmacopée Européenne. 9ème édition. 2017.**
23. **PHARMATERM.** 2006. Les défauts de fabrication des comprimés. *Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique* Volume 17, N° 2. pdf [En ligne]. Disponible sur : <http://www.groupertraduction.ca/documents/Vol17No22006.pdf> [consulté le 28 octobre 2017]
24. **TRIBOULET P.** 9 septembre 2008. *Notions de bases sur les plans d'experiences*.pdf [En ligne] Disponible sur : http://eduscol.education.fr/rnchimie/math/triboulet/plans_experiences.pdf [consulté le 29 sept 2017].
25. **GAILLARD V.** Design of Experimentation / Quality by Design. *Plans d'expériences DoE Biostatistiques Pharmacologie*. Pharmacien Consultant Montpellier. [En ligne] Disponible sur : <http://www.virginiegaillard.fr/doe-qbd/> [consulté le 10 oct 2017]
26. **GOUPY J.** 2006. *Les plans d'expériences*.pdf [En ligne] Disponible sur : <http://www.modulad.fr/archives/numero-34/Goupy-34/goupy-34.pdf> [consulté le 3 oct 2017].
27. **ANSM.** Mai 2013. *Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)*
28. **U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** *Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. Septembre 2014. pdf. [En ligne] Disponible sur : <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf> [consulté le 18 septembre 2017]
29. **U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** Janvier 2011. *Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices*. pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf> [consulté le 16 sept 2017]
30. **LOGISTIQUE CONSEIL.** *Méthode Six sigma et la démarche DMAIC* [En ligne] Disponible sur : <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Logistique/Six-sigma.htm> [consulté le 25 sept 2017]
31. **STATISTICA.** *Cartes de Contrôle Qualité : Un Outil Essentiel de la MSP et du Lean Six Sigma* [En ligne] Disponible sur : <http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/cartes-de-contrôle-qualité/cartes-de-contrôle-qualité.htm> [consulté le 26 sept 2017]
32. **AKTEHOM.** La finalité du QbD harmonisée. *Industrie Pharma*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.industrie.com/pharma/la-finalite-du-qbd-harmonisee,60485> [consulté le 10 oct 2017]

BIBLIOGRAPHIE

33. **ICH Q12.** *Final Concept Paper*. Juillet 2014.pdf [En ligne]. Disponible sur :
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf [consulté le 10 oct 2017]

34. **ROBERT J L. COOK G.** *Lifecycle CMC Management: ICH Q12 Progress to date*. 28-29 octobre 2015. pdf [En ligne]. Disponible sur :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/11/WC500196657.pdf [consulté le 10 oct 2017]

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.

The Quality by Design approach

Abstract

Until the 20th century, new pharmaceutical drugs development was long and sparsely efficient. Since 2000's, a new Quality design emerge: the Quality by Design. The aim is to involve the Quality at the start of pharmaceutical drugs design. This new approach is based on high scientific knowledges about product, it results a control manufacturing process, so it's more safe and effective. Both development and manufacturing costs, and work time decrease. Otherwise, the approval submission field is ease, due to more regulatory flexibility.

Key words: *Quality by Design (QbD); scientific knowledges; control manufacturing process; regulatory flexibility*

La démarche Quality by Design

Résumé

Jusqu'au 20^{ème} siècle, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques était long et peu efficient. A partir des années 2000, une nouvelle conception de la Qualité voit le jour : le *Quality by Design*. Il s'agit d'impliquer la Qualité dès le début de la conception du médicament. Cette nouvelle approche se base sur une connaissance scientifique accrue du produit, engendrant la maîtrise du procédé de fabrication, ce qui le rend plus sécure et efficace. Les coûts de développement et de production se voient diminués, ainsi que le temps de travail. D'autre part, l'approbation du dossier de soumission d'AMM est facilitée, grâce à une plus grande flexibilité réglementaire.

Mots clefs : Qualité par la Conception (*QbD*) ; connaissances scientifiques ; maîtrise du procédé de fabrication ; flexibilité réglementaire

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : Madame CAZALBOU Sophie

Université Toulouse III Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 09