HAL
open science

Transfert d'un atelier de fabrication d'un principe actif pharmaceutique : application au salicylate de méthyle

Laure Pierre

To cite this version:

Laure Pierre. Transfert d'un atelier de fabrication d'un principe actif pharmaceutique : application au salicylate de méthyle. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01770905

HAL Id: hal-01770905

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770905v1

Submitted on 19 Nov 2020

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 25 Septembre 2015 sur un sujet dédié au :

Transfert d'un atelier de fabrication d'un principe actif pharmaceutique : application au salicylate de méthyle

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Laure PIERRE

Née le 03 octobre 1988 à EPINAL (88)

Membres du Jury

Président : Mr Jean-Bernard REGNOUF de VAINS, Professeur des Universités

Juges : Mme Elisabeth SCHMIDT, Docteur en Pharmacie
Mr Maxime MOURER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Mme Marie YRIARTE-BLONDEY, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS

MAITRES DE CONFÉRENCES

Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*
80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Avant de commencer cette thèse, je tiens à adresser mes remerciements aux personnes qui m'ont soutenue tout au long de mes études et lors de la rédaction de cette thèse.

Les membres de mon jury

Monsieur le Professeur **Jean-Bernard Regnouf-de-Vains**,
Professeur de Chimie Thérapeutique et Responsable de la filière Industrie à la faculté de Pharmacie de Nancy
Pour m'avoir guidée dans le choix de mes stages au cours de mes études et pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse.

Madame **Elisabeth Schmid**t,
Docteur en Pharmacie
Pour avoir accepté de diriger ma thèse et m'avoir prodigué de nombreux conseils.
Mais également pour m'avoir énormément appris sur le métier de pharmacien.
Pour m'encourager lorsque j'en ai besoin et m'aider à ne pas céder au stress.

Monsieur **Maxime Mourer**,
Maître de Conférences en Chimie Organique à la faculté de Pharmacie de Nancy
Pour avoir accepté de codiriger cette thèse, pour vos conseils et vos relectures.

Madame **Marie Yriarte-Blondey**
Docteur en Pharmacie
Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.
Merci pour ton amitié et ton écoute depuis la fin de nos études et pour les moments que nous avons échangés à Nancy, en Alsace mais aussi à Lyon, certains furent mémorables...

L'équipe de Novacyl
Madame **Stéphanie Girard**.
Pour m'avoir guidée lors de la rédaction de la partie réglementaire de cette thèse.
Pour avoir été disponible lorsque j'en ai eu besoin et m'avoir appris tant d'un point vue professionnel que managérial lorsque nous travaillions ensemble.

Monsieur **Jean Hutt,**
Pour les explications apportées quant au procédé de fabrication et à la conduite du projet.

Madame **Isabelle Costet,**
Pour ta gentillesse, ton soutien et ta bonne humeur.
Pour tes petites attentions.

Toute **l'équipe de Novacyl Roussillon**, pour m'avoir accueillie au sein de vos équipes et m'avoir consacré du temps lorsque j'en avais besoin. Merci pour les moments de travail mais aussi de détente que nous avons partagés.

Ma famille

Ma mère,
Pour m'avoir permis de suivre des études longues et pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix.
Merci pour toutes les choses que tu as faites pour nous malgré les difficultés rencontrées.

Mon père,
Pour ton esprit et ton humour.

Mon frère,
Pour notre complicité fraternelle surtout lorsqu'il s'agit d'échafauder des plans bancals.

Mes grands-parents et ma grand-mère paternelle,
Pour avoir toujours été à mes côtés, pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour votre soutien.

Mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines,
Pour tous ces moments en famille partagés durant lesquels règne une joyeuse cacophonie.

Mes amis et proches

Marjo, Fanny, Ingrid, Clairmande et Vaness,
Merci pour notre amitié qui dure depuis presque 15 ans, pour nos soirées au "shogun" et ailleurs, nos fous rires et notre humour bien à nous.

Loic,
Pour m'avoir accompagnée tout au long de mes études et pour ta patience. Je n'en serais pas là aujourd'hui si tu n'avais été là pour moi durant ces années là.

Emilie et Ludo,
Pour votre amitié et votre soutien, pour nos entrainements peu intensifs à la salle de sport et pour la séance de squash que nous n'avons toujours pas faite.

Alice, Yannick et Thomas,
Pour nos soirées à Nancy, pour nos escapades parisiennes et nos soirées mojito sans mojito. Pour les visionnages de Clara Sheller que j'impose à Thomas et durant lesquels je m'endors.

Clément et Marion,
Pour les week-end et soirées passés ensemble. Pour nos conversations téléphoniques interminables et "les consensus concertés" de Clément et parce que je vous ai quand même présenté mes sœurs.

Sebi,
Pour m'avoir appris l'alsacien et notamment "si déjà", pour la ressemblance de nos caractères et notre complicité malgré les difficultés. Pour les moments partagés depuis que nous nous connaissons.

Clémence et Maxime,
Pour nos goûters aux Tim-Tam, nos soirées à boire du Goon, notre road trip mémorable durant lequel j'ai perdu la fameuse noix, pour le "beau" van que nous avons partagé et pour toutes les belles aventures que nous avons vécues chacun en Australie.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES 4
TABLE DES TABLEAUX 4
LISTE DES ABREVIATIONS 5
INTRODUCTION 7
PREMIERE PARTIE : LE SALICYLATE DE METHYLE 9
1. Le salicylate de méthyle 9
1.1 La molécule 9
1.2 Origine naturelle 9
1.3 Synthèse chimique et caractéristiques organoleptiques 10
1.3.1 Synthèse chimique 10
1.3.2 Propriétés physico-chimiques 10
1.4 Applications et propriétés 11
DEUXIÈME PARTIE : APPROCHE RÈGLEMENTAIRE DU TRANSFERT 13
1. Les instances règlementaires 13
1.1 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) 13
1.2 L'U.S. Food and Drug Administration 13
1.3 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 14
1.4 La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé 14
1.5 L'agence européenne des produits chimiques et l'enregistrement REACH 15
2. Référentiels et documents réglementaires 16
2.1 Les différents référentiels applicables au salicylate de méthyle 16
2.1.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication 16
2.1.2 Mise en regard des trois niveaux des Bonnes Pratique de Fabrication 18
2.2 La méthode HACCP 20
3 Les documents réglementaires 21
3.1 Le Drug Master File 21
3.2 Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne 22
3.3 Le certificat BPF 23
4 Enregistrement pas à pas du Salicylate de Méthyle et mise à jour des documents réglementaires 23
4.1 ANSM : déclaration des activités relatives au salicylate de méthyle 23
4.2 U.S. FDA : Enregistrement du salicylate de méthyle 24
4.3 CEP : Mise à jour avec ajout d'un site de fabrication 25
4.4 U.S. FDA : Enregistrement du nouveau site de fabrication pour la partie "Food" 26
4.5 ECHA : Transfert de production du Salicylate de Méthyle de Saint-Fons vers Roussillon 27

5 Mise à jour des documents destinés aux clients 27
5.1 Les fiches produit 27
5.2 Les certificats TSE/BSE, solvants résiduels et métaux résiduels 28
5.2.1 Le certificat TSE/BSE 28
5.2.2 Déclaration concernant les solvants résiduels 28
5.2.3 Déclaration concernant les métaux résiduels 29
5.3 Certification Halal et Kasher 29
5.4 Les Fiches de Données de Sécurité (FDS) 30
6 Fermeture de l'atelier de fabrication de Saint-Fons 30
TROISIÈME PARTIE : INTÉGRATION DU TRANSFERT SUR LE SITE DE FABRICATION 31
1. La fabrication 31
1.1 Les étapes de la synthèse 31
1.1.1. La dissolution 31
1.1.2. L'estérification 32
1.1.3. L'hydrolyse 33
1.1.4. La distillation du salicylate de méthyle 33
1.1.5 Le stockage 34
1.2 Les optimisations apportées durant le transfert 35
1.2.1 Le transfert de l'atelier de fabrication 35
1.2.2 Le transfert de la zone de conditionnement 38
1.2.3 La fin du projet 41
2. Le transfert des méthodes analytiques 41
2.1 Les monographies 41
2.1.1 La monographie de la Pharmacopée Européenne 42
2.1.2 La monographie de l'USP 43
2.2 Les analyses libératoires 43
2.3 La description du transfert 46
2.4 Les contrôles en cours de procédé 49
2.4.1 Création d'un laboratoire de contrôle en cours de procédé 49
2.4.2 Les analyses réalisées en IPC 49
2.4.3 La formation des équipes 50
2.5 Discussion avec les autorités et évolution des spécifications 50
3. Le système Qualité 51
3.1 Le transfert documentaire 51
3.2 La qualification 51
3.2.1 La qualification de l'atelier de fabrication 52

3.2.2 La qualification de la zone de conditionnement 56
3.2.3 Le processus de qualification par les clients 65
3.3 Les études de stabilité 66
3.3.1 Généralités et ligne directrice 66
3.3.2 Les études de stabilité menées sur le salicylate de méthyle de Salsa 67
4. La formation des collaborateurs aux Bonnes Pratiques de Fabrication 68
5. La logistique 69
5.1 Intégration du nouvel atelier au système de gestion informatisé 69
5.1.1 Le service Achat/Approvisionnement 70
5.1.2 Le service Production 70
5.1.3 Le service Maintenance 70
5.1.4 Le Contrôle Qualité 71
5.1.5 Le service Logistique 71
5.2 Les étiquettes produit 72
5.3 L'échantillothèque 72
5.4 Le stockage du salicylate de méthyle 73
3. Les inspections des agences réglementaires de santé 74
QUATRIÈME PARTIE : LA STRATÉGIE COMMERCIALE 77
1. Approche commerciale de la transition 77
2. Les Audits Qualité 78
2.1 L'audit client 79
2.2 Audit tierce partie 79
3. Auto-questionnaire Qualité 80
4. Mise à jour des accords Qualité 81
4.1 Définition 81
4.2 La trame d'un accord Qualité 81
4.3 La mise à jour des accords Qualité suite au transfert 82
CONCLUSION 83
BIBLIOGRAPHIE 85
RESUME : 89

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure moléculaire du salicylate de méthyle 9
Figure 2 : Espèces végétales sources naturelles de salicylate de méthyle..... 10
Figure 3 : Réaction de synthèse du salicylate de méthyle..... 10
Figure 4 : Schéma du procédé de fabrication du salicylate de méthyle 31
Figure 5 : Représentations des deux ateliers de fabrication 35
Figure 6 : Les étapes d'un transfert analytique 47

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Propriétés physico-chimiques du salicylate de méthyle 11
Tableau II : Salicylate de méthyle : applications, propriétés et spécialités 12
Tableau III : Comparaison de la struture des différents guides des BPF 19
Tableau IV : Les deux stratégies de transfert 48
Tableau V : Spécifications de la classe ISO 8 63
Tableau VI : Conditions des études de stabilité 68

LISTE DES ABREVIATIONS

AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API	Active Pharmaceutical Ingredients
APIC	Active Pharmaceutical Ingredients Committee
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CEP	Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
CAPA	Corrective Action Preventive Action
CAS	Chemical Abstracts Service
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	current Good Manufacturing Practices
COV	Composé Organique Volatil
CPG	Chromatographie Phase Gazeuse
CTD	Common Technical Document
DEQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament
DMF	Drug Master File
ECHA	European CHemicals Agency
EMA	European Medicines Agency
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDS	Fiche de données de sécurité
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
ICH	International Conference on Harmonization
IBC	Intermediate Bulk Container
IPC	In Process Control
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MPUP	Matières Premières à Usage Pharmaceutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over The Counter
PDG	Pharmacopeial Discussion Group
PDV	Plan Directeur de Validation
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle

QP	Qualification de Performance
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
TSE/BSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy / Bovine Spongiform Encephalopathy
UICPA	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
U.S. FDA	United States Food and Drug Administration
USP-NF	United States Pharmacopeia and National Formulary

INTRODUCTION

Aujourd'hui près de 80% des principes actifs pharmaceutiques sont fabriqués en Inde et en Chine et environ 20% seulement au sein de l'Union Européenne. La France comme les autres pays du monde n'échappe pas à cette tendance. Ce phénomène s'explique par le fait que le coût de la fabrication dans les pays asiatiques est au moins 15% moins élevé. Ceci est à combiner avec le fait que la majorité des principes actifs entrant dans la composition des médicaments dont nous disposons aujourd'hui, ont été découverts depuis de nombreuses années et sont tombés dans le domaine public.

C'est pourquoi les laboratoires investissent davantage sur des activités à plus fortes valeurs ajoutées comme la recherche ou la vente et externalisent la fabrication des principes actifs pour satisfaire aux lois du marché.

Parce que les transferts industriels de fabrication de principes actifs sont rares en France et en Europe, nous développerons l'un d'entre eux dans ce travail. En effet, nous aborderons le cas concret du transfert de la fabrication du salicylate de méthyle du site de Saint-Fons Chimie (69) vers la plateforme chimique de Roussillon (38).

Ce transfert est intervenu à la suite du rachat des activités pharmaceutiques d'une société par une autre. Ne répondant plus aux critères exigés par l'industrie pharmaceutique, l'atelier existant à Saint-Fons était amené à fermer. L'activité aurait pu ne pas être rachetée, cependant cela n'aurait pas eu de sens puisqu'à moins d'une heure de route un autre site, produisant une des matières premières, pouvait héberger cette fabrication. Le salicylate de méthyle ayant encore un avenir commercial, il fut décidé de transférer l'activité. Un transfert géographique proche étant plus simple et stratégiquement plus intéressant dans ce cas qu'une délocalisation en Asie, le site fut transféré à Roussillon, en France.

Ce rachat a également permis d'arrêter la sous-traitance de la fabrication de salicylate de méthyle, puisque l'entreprise qui a racheté l'activité était le donneur d'ordre initial de la production issue de l'atelier de Saint-Fons (atelier dénommé Samba).

Le transfert a ainsi commencé en février 2012 pour s'achever en mars 2013 et eu un coût d'environ neuf millions d'euros.

De ce projet est né un nouvel atelier de fabrication sur la plateforme de Roussillon, l'atelier dénommé Salsa.

Le salicylate de méthyle sera ainsi le fil conducteur de ce document au cours duquel, nous verrons qu'un transfert industriel se répercute sur tous les services d'une entreprise.

Nous explorerons alors les phases clés du transfert entre les deux sites de fabrication cités précédemment.

Considéré comme un principe actif pharmaceutique ou communément appelé API pour *Active Pharmaceutical Ingredient*, nous détaillerons dans une première partie l'origine, les propriétés et les applications du salicylate de méthyle.

La seconde partie de ce travail sera consacrée à l'approche réglementaire du transfert puisque nous le verrons les principes actifs comme les médicaments sont soumis à des enregistrements réglementaires et doivent être fabriqués en respectant les référentiels en vigueur.

La troisième partie de cet ouvrage sera dédiée à l'intégration du transfert sur le site "receveur". Nous présenterons notamment le procédé de fabrication et les optimisations apportées durant le transfert, mais également les phases de qualification de l'atelier.

Le transfert des méthodes d'analyse sera développé ainsi que les études de stabilité. Puis nous verrons, que la construction d'un nouvel atelier implique la mise en place d'un nouveau flux logistique et la formation du personnel.

Nous terminerons cette partie par la réalisation des inspections réglementaires menées par les agences réglementaires de santé.

Enfin la quatrième et dernière partie sera consacrée à la stratégie commerciale encadrant le transfert de la production.

PREMIERE PARTIE : LE SALICYLATE DE METHYLE

Substance dotée d'un large spectre d'applications, nous aborderons dans cette première partie les diverses facettes du salicylate de méthyle, de son origine naturelle aux spécialités dans lesquelles il entre dans la composition.

1. Le salicylate de méthyle

1.1 La molécule

2-hydroxybenzoate de méthyle selon la nomenclature UICPA ou encore ortho-hydroxybenzoate de méthyle ou ester de méthyle d'acide salicylique, le salicylate de méthyle est un ester ayant pour formule brute $C_8H_8O_3$ et dont la représentation moléculaire est présentée en *Figure 1*.

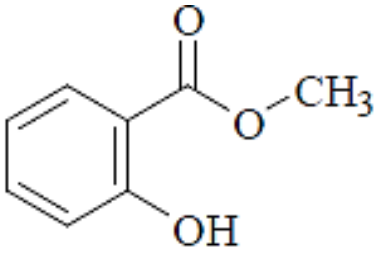

Figure 1 : Structure moléculaire du salicylate de méthyle

1.2 Origine naturelle

Naturellement présent dans la nature, le salicylate de méthyle est retrouvé chez certains végétaux. Aussi connu sous le nom d'essence de Wintergreen, dont il est le principal composant, il est principalement obtenu par hydrodistillation des feuilles fraîches de la Gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens)*. Le salicylate de méthyle serait produit par les plantes comme mécanisme de défense envers les insectes herbivores. En effet, le salicylate de méthyle attirerait des insectes prédateurs des insectes herbivores (1).

L'essence de Wintergreen est également retrouvée en quantité détectable dans la Spirée à feuille de saule, dans l'écorce de bouleau, ou encore chez la Pyrole à feuilles d'Asaret (*Figure 2)*.

Figure 2 : Espèces végétales sources naturelles de salicylate de méthyle

1.3 Synthèse chimique et caractéristiques organoleptiques

1.3.1 Synthèse chimique

La synthèse chimique permettant un meilleur rendement de production que la synthèse naturelle, elle est la méthode de choix utilisée dans l'industrie.

La fabrication du salicylate de méthyle met en œuvre deux matières premières critiques, l'acide salicylique et le méthanol. L'acide sulfurique est quant à lui utilisé comme catalyseur de la réaction. Il se produit alors une réaction d'estérification entre l'acide salicylique et le méthanol *(Figure 3)*. Le procédé de fabrication sera détaillé davantage dans la partie *III 1*. de ce document.

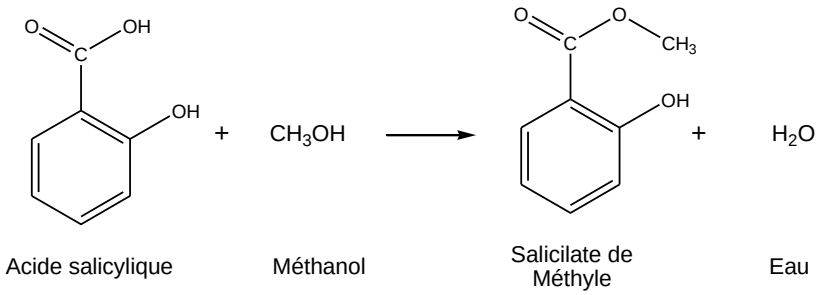

Figure 3 : Réaction de synthèse du salicylate de méthyle

1.3.2 Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques du salicylate de méthyle sont décrites dans le *Tableau I* ci-dessous (2).

PARAMETRES	VALEURS
Aspect	Liquide incolore à légèrement jaune Odeur caractéristique puissante et âcre
Numéro CAS	119-36-8
Poids moléculaire	152,15 g/mol
Point/intervalle de fusion	-8,6 °C
Point/intervalle d'ébullition :	env. 221 °C
Point d'éclair coupelle fermée	95,5 °C
Température d'auto-inflammabilité	454 °C
Hydrosolubilité	625 mg/l à 30 °C
Solubilité dans d'autres solvants	Ethanol, Acétone, Chloroforme, Éther
Densité de vapeur relative	5,3
Densité relative	1,180 - 1,185 à 25 °C
Viscosité, dynamique	1,535 mPa.s à 25 °C

Tableau I : Propriétés physico-chimiques du salicylate de méthyle

1.4 Applications et propriétés

Doté d'un large panel de propriétés, le salicylate de méthyle est utilisé dans divers secteurs industriels et entre dans la composition de diverses spécialités. (Tableau II)

Comme nous le verrons ensuite, cette variété d'applications va induire la nécessaire conformité à différentes réglementations.

APPLICATIONS	PROPRIETES	SPECIALITÉS
Principe Actif Pharmaceutique	Analgésique topique utilisé dans la prise en charge des douleurs musculo-ligamentaires et tendinites	Huile Essentielle de Gaulthérie Puressentiel® Baume Aroma®, Inongan Creme®
	Anti-inflammatoires des voies aériennes supérieures	Humex Inhaler®
	Antiseptique pour bains de bouche	Listerine®
	Masqueur de goût dans des spécialités pharmaceutiques buvables	_
Industrie alimentaire	Agent de saveur (chewing-gum, bière de sassafras, tabac)	Wrigley®, Racinette
Cosmétiques	Odeur prononcée, Filtres solaires	_
Synthèse chimique	Intermédiaire chimique dans la synthèse d'API et autres esters salicylés	Intermédiaire dans la synthèse du salicylate d'octyle, d'hexyle
Domaine des parfums et senteurs	Odeur prononcée	_
Nettoyant de surface	Agent chélateur	_

Tableau II : Salicylate de méthyle : applications, propriétés et spécialités

DEUXIÈME PARTIE : APPROCHE RÈGLEMENTAIRE DU TRANSFERT

Nous présenterons dans cette deuxième partie, les différentes instances réglementaires ainsi que les référentiels et documents réglementaires applicables au salicylate de méthyle. Ces notions de base permettront de faciliter la compréhension de la stratégie réglementaire déployée lors du transfert du salicylate de méthyle qui sera abordée dans un second temps.

1. Les instances règlementaires

1.1 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Le 1er mai 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé voit le jour et succède à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). L'ANSM est un établissement public français rattachée au ministère chargé de la santé dont les deux principales missions sont :

- garantir aux patients l'accès aux innovations thérapeutiques,
- assurer l'efficacité, la qualité et le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme (3).

En ce qui concerne les Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP), l'ANSM est en charge de deux activités clés (4) (5) (6) :

- elle régit et autorise les activités de fabrication, d'importation et de distribution des MPUP sur la base d'une demande d'autorisation de fabrication, d'importation et de distribution de principes actifs, et d'une déclaration de fabrication, d'importation et de distribution d'excipients,
- elle inspecte les sites industriels fabriquant, important ou distribuant des principes actifs. Ces inspections ont pour objectif le contrôle du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces inspections peuvent s'effectuer, soit à la demande des sites en question, soit à l'initiative de l'ANSM.

1.2 L'U.S. Food and Drug Administration

L'United States Food and Drug Administration (U.S. FDA) est l'agence responsable de la protection de la santé publique aux Etats-Unis, son champ d'action s'étend des produits alimentaires aux produits de santé.

Le Code des Règlements Fédéraux (*Code of Federal Regulations* (CFR)) est un ouvrage recueillant les règles et règlements en matière de droit administratif.

Le CFR est divisé en 50 titres subdivisés eux-mêmes en parties. Le 21 CFR correspond aux règles s'imposant aux médicaments et aux aliments c'est pourquoi il est décrété et mis à jour tous les ans par l'U.S. FDA. Les parties 210 et 211 étant relatives aux current Good Manufacturing Practices (cGMP) s'appliquant aux médicaments à usage humain et non aux principes actifs pharmaceutiques, nous ne les développerons pas dans ce document.

.

1.3 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

La PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) est l'agence réglementaire japonaise créée en 2004 et travaillant en collaboration avec le Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales japonais (*MHLW* en anglais). La PMDA est en charge d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. Ses cinq principales missions sont les suivantes :

- effectuer la revue des dossiers de demande de mise sur le marché,
- procéder à la surveillance post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)) des médicaments et des dispositifs médicaux,
- inspecter les sites industriels,
- développer des standards comme ceux de la Pharmacopée Japonaise,
- assurer une assistance lors de la survenue d'effets indésirables et le versement des allocations de santé.

1.4 La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé

Aujourd'hui, Direction du Conseil de l'Europe, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (DEQM) a été fondée en 1964 par huit États membres du Conseil de l'Europe. La DEQM est née de la volonté de ces huit États membres de créer une Pharmacopée Européenne (7). Ils ont alors signé la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*.

La DEQM joue un rôle majeur dans la protection de la Santé Publique en établissant des normes Qualité pour les médicaments et des recommandations pour le bon usage de ces médicaments. Ces normes s'appliquent alors à la fabrication et au contrôle des médicaments en veillant notamment à ce que les principes actifs pharmaceutiques entrant dans la composition des médicaments soient en conformité avec lesdites normes.

C'est à la DEQM que les fabricants de substances actives soumettent le dossier de demande d'obtention du certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP))

Afin de prendre sa décision la DEQM procède à l'évaluation du dossier soumis. Cette partie sera davantage développée dans la section II2.2 de ce document. Afin de vérifier sur « le terrain » que les activités de fabrication et de contrôle Qualité corroborent les informations fournies dans les dossiers fournies par les industriels, la DEQM effectue des inspections des sites dont les activités sont couvertes par un CEP. Cette concordance peut également être vérifiée lors des inspections réalisées par l'ANSM.

1.5 L'agence européenne des produits chimiques et l'enregistrement REACH

L'agence européenne des produits chimiques ou European Chemicals Agency (ECHA) a été créée le 18 décembre 2006 à la suite de l'adoption du règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals) et est basée à Helsinki en Finlande. L'ECHA est en charge de faire appliquer le règlement REACH aux entreprises fabriquant ou important des substances chimiques et est garante de leur utilisation en toute sécurité. L'agence impose aux fabricants et utilisateurs de substances préoccupantes et dangereuses, une réglementation en adéquation avec le risque qu'elles présentent afin d'encadrer leur utilisation autant que possible, lorsque leur substitution ou suppression n'est pas envisageable. Pour cela ils doivent collecter ou générer des données sur les substances, et évaluer comment les risques pour la santé humaine et l'environnement, peuvent être contrôlés par la mise en œuvre de mesures appropriées de gestion des risques. Un dossier d'enregistrement est alors soumis à l'ECHA, contenant :

- un dossier technique avec les données sur la substance,
- un rapport sur la sécurité chimique évaluant comment les risques pour la santé humaine et l'environnement peuvent être maîtrisés.

Les obligations d'enregistrement s'appliquent aux substances fabriquées ou importées en Europe en quantités égales ou supérieures à une tonne ou plus par an et par fabricant/importateur. Pour une même substance, chaque fabricant ou importateur devra s'enregistrer même si la substance a déjà été enregistrée par une autre entreprise.

Suite au transfert, le nouveau fabricant a dû enregistrer le nouveau site de fabrication, en tant que fabricant de salicylate de méthyle afin qu'il soit référencé dans la base de données REACH.

L'ECHA a également un rôle d'information sur les substances chimiques puisque toutes les données recueillies sont accessibles par tous sur son site internet.

2. Référentiels et documents réglementaires

2.1 Les différents référentiels applicables au salicylate de méthyle

2.1.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un ensemble de règles s'appliquant aux fabricants de médicaments mais également aux fabricants de principes actifs pharmaceutiques. Nous développerons dans ce document, uniquement les BPF applicables aux principes actifs pharmaceutiques.

Les BPF garantissent que :

- les procédés mis en œuvre sont maîtrisés et répétables,
- la traçabilité de chaque lot est complète,
- tous les incidents sont enregistrés, évalués,
- des actions correctives sont mises en place,
- toute la documentation a été vérifiée avant la libération de lot.

Ces règles visent aussi à limiter deux risques majeurs :

- le risque de contamination croisée,
- le risque de confusion.

Afin de faire face aux divers champs d'application, les BPF applicables aux principes actifs s'articulent autour de trois textes, décrits ci-dessous :

- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- Eudralex Volume 4 : Part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- Partie II Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments

2.1.1.1 ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

L'International Conference on Harmonization (ICH), fondée en 1990, est un programme entrepris par les trois grandes puissances Europe, Etats-Unis et Japon.

Ce programme a pour ambition de réunir deux fois par an, les autorités réglementaires et les industriels afin d'harmoniser les données et les règlements des médicaments entre les pays participants. Ces conférences conduisent à l'élaboration de lignes directrices dans les domaines de la Qualité, la Sécurité, l'Efficacité et des lignes directrices transversales.

Une des onze lignes directrices Qualité de l'ICH, est l'ICH Q7 *Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients*. Finalisée en 2000, l'ICH Q7 a été formalisée afin de répondre au besoin de définir des exigences GMP en matière de Principes Actifs Pharmaceutiques.

L'ICH Q7 se scinde en vingt chapitres, dont le glossaire (8), régissant les règles de fabrication des substances actives pharmaceutiques et répondant aux critères de qualité et de pureté requis par les fabricants de médicaments. En l'absence de réglementation locale concernant les API aux Etats-Unis, l'ICH Q7 est le référentiel utilisé par les autorités de santé.

2.1.1.2 Eudralex Volume 4

L'Eudralex Volume 4 est le guide européen de référence en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication. La première version de ce guide a été éditée en 1989 mais a évolué et s'est étoffée au fil du temps.

En effet, c'est en 2000 que l'annexe 18 relative aux principes actifs pharmaceutiques, voit le jour (9). Cette annexe est alors directement issue de la ligne directrice ICH Q7, élaborée quelques années auparavant et pour laquelle l'Europe avait participé.

En 2005, la composition du guide Eudralex Volume 4 est révisée par la Commission Européenne et subdivisé en deux parties. La partie I traitera dorénavant de la fabrication de médicaments à usage humain et la partie II sera réservée à la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. La partie II est en réalité la retranscription de l'annexe 18 du guide initial qui a alors été supprimée de la liste des annexes de l'Eudralex Volume 4. L'Eudralex Volume 4 Part II fut révisé en 2014 et se compose de vingt chapitres, identiques à ceux de l'ICH Q7.

2.1.1.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication - Partie II

La partie II des Bonnes Pratiques de Fabrication est la version française de l'Eudralex Volume 4 Part II. Cette partie II est consacrée à la fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain et vétérinaire. Ce guide au même titre que son homologue européen aborde toutes les étapes de réception des matières premières, de production, de conditionnement, de contrôle de la Qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives.

2.1.2 Mise en regard des trois niveaux des Bonnes Pratique de Fabrication

Le *Tableau III* ci-dessous fait état de la structure des trois guides BPF : ICH Q7, Eudralex Volume 4 Part II, BPF Partie II. Nous remarquons que le découpage est quasiment identique d'un texte à l'autre. La seule nuance qui existe est que la notion de gestion du risque Qualité présente dans la partie II des BPF et dans l'Eudralex Volume 4, n'est pas présente dans l'ICH Q7.

Cette harmonisation des exigences réglementaires, destinées aux principes actifs, permet un meilleur encadrement des pratiques en imposant une base commune d'inspection. En effet, il est plus simple pour les inspecteurs de se référer à un référentiel commun, qu'ils inspectent un site en France, un autre pays européen, un site outre atlantique ou au Japon.

ICH Q7	Eudralex Volume 4 Part II	BPF Partie 2
Chapitre 1 Introduction	Chapitre 1 Introduction	Chapitre 1 Introduction
Chapitre 2 Quality Management	Chapitre 2 Quality Management	Chapitre 2 Management de la qualité
Chapitre 3 Personnel	Chapitre 3 Personnel	Chapitre 3 Personnel
Chapitre 4 Buildings and Facilities	Chapitre 4 Buildings and Facilities	Chapitre 4 Bâtiments et installations
Chapitre 5 Process Equipment	Chapitre 5 Process Equipment	Chapitre 5 Equipements de fabrication
Chapitre 6 Documentation and Records	Chapitre 6 Documentation and Records	Chapitre 6 Documentation et enregistrements
Chapitre 7 Materials Management	Chapitre 7 Materials Management	Chapitre 7 Gestion des matières
Chapitre 8 Production and In-Process controls	Chapitre 8 Production and In-Process Controls	Chapitre 8 Production et Contrôles en cours de procédé
Chapitre 9 Packaging and Identification labelling of API and intermediates	Chapitre 9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates	Chapitre 9 Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires
Chapitre 10 Storage and Distribution	Chapitre 10 Storage and Distribution	Chapitre 10 Stockage et distribution
Chapitre 11 Laboratory Controls	Chapitre 11 Laboratory Controls	Chapitre 11 Contrôles en laboratoire
Chapitre 12 Validation	Chapitre 12 Validation	Chapitre 12 Validation
Chapitre 13 Change Control	Chapitre 13 Change Control	Chapitre 13 Maîtrise des modifications
Chapitre 14 Rejection and re-use of materials	Chapitre 14 Rejection and Reuse of Materials	Chapitre 14 Refus et réutilisation des matières
Chapitre 15 Complaints and Recalls	Chapitre 15 Complaints and Recalls	Chapitre 15 Réclamations et rappels.
Chapitre 16 Contract Manufacturers	Chapitre 16 Contract Manufacturers (including Laboratories)	Chapitre 16 Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)
Chapitre 17 Agent, brokers, traders, distributors, repackers and relabellers	Chapitre 17 Agent, brokers, traders, distributors, repackers and relabellers	Chapitre 17 Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs, et ré étiqueteurs.
Chapitre 18 Specific guidance for APIs Manufactured by cell culture/fermentation	Chapitre 18 Specific guidance for APIs Manufactured by cell culture/fermentation	Chapitre 18 Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire / fermentation
Chapitre 19 APIs for use in clinical trials	Chapitre 19 APIs for use in clinical trials	Chapitre 19 Substances actives utilisées en essais cliniques
Chapitre 20 Glossary	Chapitre 20 Glossary	Chapitre 20 Glossaire

Tableau III : Comparaison de la struture des différents guides des BPF

2.2 La méthode HACCP

Dans le cadre du lancement d'un projet de ce type, une analyse de risques est à effectuer. Celle-ci permettra de poser les bases de la qualification. Différentes méthodes d'analyse de risques sont à notre disposition (AMDEC, HACCP...).

Recommandée par la directive européenne 93/43/CE, relative à l'hygiène des denrées alimentaires (10), l'HACCP s'impose comme la méthode de référence, dans les industries agroalimentaires. Acronyme d'*Analysis Critical Control Points* ou en français *Analyse des risques et maîtrise des points critiques,* l'HACCP permet de garantir qu'un produit est propre à la consommation lorsqu'il est préparé conformément à l'usage auquel il est destiné.

Le système HACCP définit et évalue les dangers menaçant la "salubrité des produits" et vise à maitriser les points critiques demeurant dans un procédé de fabrication.

Le salicylate de méthyle outre son utilisation comme principe actif pharmaceutique, est comme nous l'avons vu précédemment, mis en œuvre dans certaines denrées alimentaires. Ainsi afin de répondre aux exigences des clients agroalimentaires, une étude HACCP a donc été réalisée concernant la fabrication du salicylate de méthyle. Cette étude a suivi la méthodologie définie par le *Codex Alimentarius* ou Code Alimentaire, qui est la référence réglementaire alimentaire applicable dans le monde entier, et qui a été rédigé par la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). La méthodologie est constituée de douze étapes et de sept principes qui sont les suivants (11) :

Etape n°1 : Constituer l'équipe HACCP

Etape n°2 : Décrire le produit

Etape n°3 : Déterminer son utilisation prévue

Etape n°4 : Etablir un diagramme de fabrication

Etape n°5 : Vérifier sur place le diagramme de fabrication

Etape n°6 / Principe1 : Effectuer une analyse de dangers

a. Enumérer tous les dangers potentiels

b. Définir les mesures de maîtrise

Etape n°7 / Principe2: Déterminer les points critiques à maîtriser (CCP)

Etape n°8 / Principe3 : Fixer un seuil critique pour chaque CCP

Etape n°9 / Principe4 : Mettre en place un système de surveillance pour chaque CCP

Etape n°10 / Principe5 : Déterminer des mesures correctives pour rectifier les écarts éventuels

Etape n°11/ Principe6 : Appliquer des procédures de vérification

Etape n°12 / Principe7 : Tenir des registres et constituer un dossier

Conformément à la méthodologie ci-dessus, l'analyse HACCP a été effectuée. Ainsi pour chaque étape du procédé, les dangers identifiés ont été répartis en trois catégories : les dangers microbiens, les dangers physiques et les dangers chimiques. Pour chaque danger, une mesure doit être définie afin de le maitriser et un moyen de surveillance de cette mesure doit être mis en place. Si des documents sont en lien avec cette mesure, leur référence doit être inscrite. Puis lorsque l'analyse est aboutie, l'équipe HACCP doit juger s'il persiste des points critiques. Dans le cas du salicylate de méthyle, tous les points critiques ont pu être maîtrisés grâce à la mise en place des différentes mesures.
Cette étude doit être revue à intervalles réguliers en fonction des évolutions ayant lieu dans l'atelier et susceptibles d'induire une évolution des risques.

3 Les documents réglementaires

3.1 Le Drug Master File

Un Drug Master File (DMF) ou Active Substance Master File pour l'Europe est un document déposé par un fabricant de substance active auprès d'une autorité réglementaire en support d'une demande d'AMM pour un médicament. Un DMF est toujours évalué et approuvé par l'autorité compétente au regard d'un dossier d'AMM.

Un DMF comporte deux parties, une partie non confidentielle dite "ouverte", et une partie confidentielle dite "fermée".
La partie ouverte est totalement fournie au demandeur de l'AMM mettant en œuvre ladite substance active dans un médicament, et elle comprend :

- un résumé du procédé,
- les spécifications de la substance,
- les méthodes analytiques et leur validation,
- le type de conditionnement,
- les conditions et les résultats des études de stabilité.

Il pourra ainsi inclure la partie ouverte du DMF dans son dossier de demande d'AMM.

La partie fermée est uniquement consultable par les autorités concernées et contient en plus des parties citées précédemment :

- les données confidentielles relatives au procédé,
- les spécifications et méthodes d'analyses des matières premières,
- les contrôles en cours,
- les données de validation du procédé.

La partie fermée est fournie directement par le fabricant de l'API à l'autorité compétente.

En Europe, le fabricant délivre une Lettre d'Accès au client, et elle est envoyée par ce dernier à l'autorité. Elle autorise un client à utiliser la partie ouverte et à faire référence à la partie fermée lors de son dépôt d'AMM auprès de l'ANSM ou de l'agence Européenne du Médicaments ou *European Medicines Agency* (EMA).
Aux Etats-Unis les détenteurs de DMF donnent la permission de consultation à la FDA par l'intermédiaire d' une *Letter of Authorization* ou Lettre d'Autorisation .

Les médicaments enregistrés auprès de la FDA en tant qu'OTC (*Over The Counter* en anglais) ou médicament sans prescription, et qui ont été reconnus comme sûrs et efficaces ne requièrent pas de DMF. C'est le cas des médicaments contenant du salicylate de méthyle fourni par le site de Roussillon par exemple.

Il existe plusieurs formats de DMF puisque chaque pays possède ses propres spécificités (conditions de stabilités, niveau de détail, pharmacopée exigée...) et que leur contenu peut varier selon le type de substance concernée (excipient, arômes etc.).

3.2 Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne

Un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne ou CEP est un document édité par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament, certifiant qu'une substance pharmaceutique est fabriquée et analysée conformément à la Pharmacopée Européenne.

Un CEP est composé de quelques pages et porte un numéro d'enregistrement unique. Il comporte les données suivantes :

- le nom de la substance concernée,
- le nom du détenteur,
- l'adresse du ou des sites de production,
- la conclusion faite quant à la conformité de la substance et des méthodes d'analyse utilisées au regard de la monographie en vigueur,
- la référence aux méthodes d'analyse internes lorsqu'elles diffèrent de la pharmacopée; dans le cas du salicylate de méthyle la méthode d'analyse des substances apparentées est jointe en annexe du CEP,
- les déclarations faites par le fabricant concernant l'emploi de dérivés humains ou animaux au cours de la fabrication,
- la référence à la précédente version du CEP qui devient alors caduque,
- la date et la signature d'un représentant de la DEQM,

- un encadré réservé au fabricant, permettant de donner l'autorisation à ses clients d'utiliser le CEP dans le cadre de leurs propres démarches réglementaires ou commerciales.

3.3 Le certificat BPF

Un certificat BPF est un document délivré par l'ANSM aux industries pharmaceutiques fabriquant et/ou important des médicaments et des principes actifs pharmaceutiques. Un certificat BPF ne peut être délivré qu'à l'issue d'une inspection durant laquelle l'ANSM a estimé que les principes et lignes directrices des BPF étaient respectés. L'agence a alors quatre-vingt-dix jours pour envoyer le document au site concerné.

Il est rédigé en français et en anglais et comporte deux parties qui sont les suivantes (12) :
La première partie, reprend :

- le nom de la société et l'adresse du siège social,
- l'adresse de l'établissement pharmaceutique concerné,
- la référence de l'autorisation d'ouverture de l'établissement et la date de la dernière inspection,
- la date de validité du certificat correspondant à une durée de trois ans à compter du dernier jour d'inspection.

La deuxième partie, correspond au champ d'inspection du certificat BPF.
Le certificat BPF ne couvre que les formes, les opérations et les activités qui ont été inspectées, le champ du certificat BPF est égal au champ de l'inspection.

D'un point de vue réglementaire, les fabricants de principes actifs pharmaceutiques ne sont pas tenus de posséder un certificat BPF pour commercialiser une substance. Néanmoins c'est un gage de qualité pour les clients et un argument commercial fort pour la société. Il est particulièrement reconnu en dehors de l'Europe c'est pour cela que son obtention est cruciale.

4 Enregistrement pas à pas du Salicylate de Méthyle et mise à jour des documents réglementaires

4.1 ANSM : déclaration des activités relatives au salicylate de méthyle

Le site de Roussillon était déjà enregistré auprès de l'ANSM pour la fabrication d'acide salicylique, il fallait donc effectuer une mise à jour afin de déclarer la nouvelle activité de production de salicylate de méthyle.

Pour cela le service réglementaire a envoyé une télédéclaration accompagnée d'un dossier descriptif.
La télédéclaration regroupe des informations administratives concernant l'entreprise. Le type de déclaration doit être notifié dans la première partie. Dans le cas du salicylate de méthyle il s'agissait d'une déclaration modificative concernant la liste des substances fabriquées.
Le dossier descriptif accompagnant la déclaration sert quant à lui à la préparation des inspections réalisées par l'ANSM. Une trame est disponible sur le site de l'Agence et comportent un certain nombre de points que le fabricant doit renseigner, comme notamment :

- le plan de masse de l'établissement,
- les plans des locaux de fabrication et de conditionnement,
- la liste des principales procédures,
- la liste des opérations sous-traitées etc.

A la réception de ces documents, l'ANSM envoie un accusé de réception par courrier à l'établissement, informant qu'elle a bien pris en compte la déclaration de modification soumise.

4.2 U.S. FDA : Enregistrement du salicylate de méthyle

Le site de Roussillon était déjà enregistré auprès de la U.S. FDA pour la fabrication d'acide salicylique, il n'a donc pas été nécessaire d'enregistrer l'établissement de fabrication. La marche à suivre pour le salicylate de méthyle a donc été de rattacher une deuxième molécule au site existant.

L'enregistrement du salicylate de méthyle auprès de la U.S. FDA a été sous-traitée à un organisme extérieur situé aux Etats-Unis. Il s'agit d'une déclaration administrative se faisant par l'intermédiaire d'un formulaire découpé en trois parties principales. Il regroupe les informations propres à la maison mère et à la nature de son activité (par exemple fabricant, distributeur etc.), les informations concernant le produit et son type de conditionnement et une dernière partie comportant les coordonnées du site de fabrication.
A ce formulaire est ajoutée une étiquette d'identification du produit, puis une fois complet, le dossier est envoyé à la U.S. FDA qui attribuera un numéro d'enregistrement, attestant de l'enregistrement de la substance auprès de l'agence.

4.3 CEP : Mise à jour avec ajout d'un site de fabrication

La stratégie réglementaire du transfert de fabrication fut d'ajouter un site de fabrication sur le CEP au site de fabrication déjà existant, celui de Saint-Fons. En effet, la construction de l'atelier Salsa a démarré alors que l'atelier de Saint-Fons Chimie produisait toujours du salicylate de méthyle. De plus, les deux ateliers ont eu une période de recouvrement durant laquelle chacun des sites fabriquait du salicylate de méthyle puisque le site de Saint-Fons a fermé ses portes seulement une fois que l'atelier de Roussillon fut qualifié et autonome et le produit qualifié par les clients.

La DEQM classe les demandes de révision de CEP selon la nature des changements dans un document intitulé "*Guideline on requirements for revision/renewal of certificates of suitability to the European Pharmacopoeia monographs*" (13). L'addition d'un site ou d'un atelier de fabrication d'un produit fini, par un fabricant qui n'est pas du même groupe que le fabricant initial, est considérée comme un changement mineur par la DEQM. Si les deux entreprises avaient appartenu au même groupe, une notification du changement aurait suffi. Cependant la classification n'aurait pas été mineure si l'atelier n'avait pas fonctionné de la même façon que le premier.

Pour cette révision mineure de CEP, la DEQM élabore une liste de documents que l'entreprise doit fournir ainsi les éléments suivants ont dû être envoyés :

- <u>Le formulaire de demande de révision ou de renouvellement du CEP</u>

  Il s'agit d'un formulaire payant, et son prix varie selon la nature de la révision. Il comporte des informations administratives et désigne la nature de la révision demandée.

- <u>La liste des sites de fabrication</u>

  Cette liste est fournie par l'intermédiaire de la partie "3.2.S 2.1 Fabricants" (*Manufacturers* en anglais) du dossier de demande de CEP, déposé au format *Common Technical Document* (CTD). Le format CTD étant un format d'enregistrement de médicaments ou substance actives commun pratiquement pour toutes les autorités de santé au monde.

  Ainsi cette partie liste les noms et adresses des sites de fabrication de Roussillon, de Saint-Fons et de la maison mère de l'entreprise qui détient le CEP. Une rubrique est également destinée aux sous-traitants, les laboratoires de contrôle de Roussillon et de Saint-Fons.

- Les résultats d'analyses de trois lots de salicylate de méthyle par site

Afin de vérifier la qualité du salicylate de méthyle fabriqué par le nouveau site de fabrication, il est demandé de fournir les résultats analytiques de trois lots fabriqués à Saint-Fons et de trois lots fabriqués à Roussillon. Ces lots sont analysés selon la Pharmacopée Européenne.
Pour cela, la partie "3.2 S 4.4 Analyse des lots" (*Batch Analysis* en anglais), du dossier format CTD a été mise à jour pour inclure les résultats des trois lots de Roussillon.

- Les déclarations attestant de la volonté de l'entreprise et du laboratoire de contrôle d'être inspecté

- L'engagement de l'établissement de fabrication
  L'établissement de fabrication s'engage à informer ses clients de tout changement concernant son CEP et attestent que le procédé, les méthodes analytiques et les spécifications restent inchangées.

- L'engagement du laboratoire de contrôle
  Le laboratoire sous-traitant s'engage à avertir l'entreprise et la direction de tout changement qui remettrait en cause le contenu du dossier de demande de CEP.

Cette stratégie a permis un transfert de fabrication en douceur et en minimisant les contraintes réglementaires.

4.4 U.S. FDA : Enregistrement du nouveau site de fabrication pour la partie "Food"

L'U.S FDA demande aux entreprises commercialisant des produits pharmaceutiques aux Etats-Unis, d'enregistrer à la fois le site de fabrication d'une substance mais également la substance elle-même. Pour les produits alimentaires, l'établissement seulement est enregistré.

En ce qui concerne le site de Roussillon, il était déjà enregistré auprès de l'agence américaine en tant qu'établissement pharmaceutique puisque l'acide salicylique est fabriqué sur ce même site et exporté aux Etats-Unis. De plus, l'acide salicylique et le méthyle salicylate ont été enregistrés en tant que substances actives et médicaments OTC.

Néanmoins, l'U.S. FDA étant en charge également du suivi des denrées alimentaires, en tant que fabricant de salicylate de méthyle grade alimentaire, le site devait également être déclaré en tant qu'établissement fabricant des denrées alimentaires.

Cette déclaration fut sous-traitée à un organisme extérieur et soumise à l'U.S. FDA sous forme d'un formulaire. Le site a ainsi été déclaré comme fabricant une substance alimentaire classée en tant qu'additif alimentaire.
L'entreprise consent lors de cet enregistrement, à être potentiellement inspectée par l'U.S. FDA.

4.5 ECHA : Transfert de production du Salicylate de Méthyle de Saint-Fons vers Roussillon

L'arrêt de la sous-traitance et le transfert de l'activité est considérée comme un transfert d'entité légale par l'ECHA. Tous les documents comme les enregistrements par exemple, sont transférés au successeur, c'est à dire au nouveau fabricant.

5 Mise à jour des documents destinés aux clients

Suite au transfert et aux différentes procédures d'enregistrement en découlant, un certain nombre de documents destinés aux clients ont dû être mis à jour comme nous le présentons ci-dessous. Les clients ont besoin de ces engagements afin de référencer leurs fournisseurs de substances actives et ainsi apporter la preuve que les matières entrant dans la composition de leurs produits sont conformes à la réglementation. Cela leur permet aussi de pouvoir classifier dans leur propre dossier, le type de changement qu'ils doivent potentiellement soumettre eux-mêmes aux autorités.

5.1 Les fiches produit

Une fiche produit est une fiche de spécification spécifique à un produit. Elle synthétise un certain nombre d'informations sur le produit comme :

- son nom, sa structure et son numéro d'enregistrement au registre CAS,
- ses propriétés physico-chimiques,
- ses applications,
- les spécifications analytiques que le fabricant s'engage à respecter,
- les certifications obtenues comme par exemple les certifications Casher ou Halal,
- les réglementations pharmaceutiques et chimiques auxquelles il satisfait (ICH Q7, REACH...),

- les données réglementaires relatives à l'enregistrement du produit en tant que produit alimentaire (si applicable),
- des informations sur le type de conditionnement dans lequel le produit est approvisionné et les moyens de transport par lesquels il peut être expédié,
- les conditions de stockage.

Pour chacun des grades de salicylate de méthyle produit sur le site de Roussillon, une fiche produit fut élaborée.
Ce document est un document commercial puisqu'il est destiné à présenter le produit aux clients mais il a également une valeur réglementaire. En effet, le client s'appuiera notamment sur les données fournies par la fiche produit pour le référencer dans ses propres dossiers.

Lorsqu'il existe un accord Qualité entre le client et le fournisseur (cf. III 4.), la fiche produit est un élément contractuel, faisant office de spécifications officielles entre les deux parties.

5.2 Les certificats TSE/BSE, solvants résiduels et métaux résiduels

5.2.1 Le certificat TSE/BSE

Depuis la crise sanitaire de 1996 causée par la consommation de viande bovine contaminée par le prion, les fournisseurs de principes actifs pharmaceutiques notamment, doivent certifier qu'ils n'utilisent pas dans la fabrication de leurs substances, des dérivés humains ou de substances animales.

Suite au transfert de fabrication, un certificat a été fourni aux clients, attestant que la synthèse du salicylate de méthyle, fabriqué dans le nouvel atelier, était exclusivement chimique et qu'il n'était pas concerné par l'avis de la Commission Européenne (14) concernant la réduction du risque de transmission d'encéphalopathie animale spongiforme.

5.2.2 Déclaration concernant les solvants résiduels

Si l'utilisation de solvants entrant dans la fabrication de substances actives n'est pas interdite, la concentration de solvant résiduel dans le produit fini est cependant réglementée pour protéger le patient. Les solvants résiduels sont des Composés Organiques Volatils (COV) utilisés ou produits lors de la fabrication de la substance active et qui peuvent être toxiques selon la classification du solvant utilisé. Si l'utilisation de solvant ne peut être évitée, le produit fini devra être analysé afin de contrôler sa concentration en solvant résiduel.

C'est pourquoi la concentration en solvant résiduel doit être abaissée autant que possible afin que le produit soit conforme aux spécifications.
Différentes réglementations régissent les concentrations admissibles en solvants résiduels, comme l'ICH Q3C (15), l'United States Pharmacopeia (USP) 467 (16) et le chapitre 5.4 de la Pharmacopée Européenne (17).

Dans le cas du salicylate de méthyle, le seul solvant utilisé est le méthanol qui est classé comme un solvant de classe 2 dans les réglementations citées ci-dessus. La classe 2 correspond aux solvants dont l'utilisation doit être limitée. Le méthanol est éliminé par distillation au cours de l'étape d'estérification (cf. point 2 *Figure 4)* cependant la concentration en méthanol résiduel est analysée par chromatographie en phase gazeuse. La spécification est fixée à 0.3% mais une spécification interne plus restrictive, à 0.10 % a été instaurée.

Une déclaration est envoyée par le fournisseur à ses clients stipulant que tous les grades de salicylate de méthyle fabriqués au sein de l'atelier respectent les spécifications réglementaires et par voie de conséquence la santé des patients.

5.2.3 Déclaration concernant les métaux résiduels

L'agence européenne des médicaments régit par l'intermédiaire d'une ligne directrice (18) la concentration maximale en catalyseurs et réactifs métalliques.
Le fabricant a déclaré qu'aucun dérivé métallique n'était utilisé lors du procédé de fabrication du salicylate de méthyle, c'est pourquoi aucune analyse de substance métallique n'est effectuée sur le produit fini.

5.3 Certification Halal et Kasher

Au même titre que les aliments, les principes actifs et les médicaments peuvent porter les appellations Kasher et Halal afin de répondre aux besoins des populations juives et musulmanes. Un produit est considéré comme Kasher et/ou Halal si aucun aliment non autorisé n'entre dans son procédé de fabrication ou de nettoyage et que son conditionnement ou les équipements de fabrication, ne sont pas constitués de tels aliments.

Les certifications s'appuient soit sur une visite sur le site de fabrication soit, sur une déclaration du fabricant que les aliments non autorisés par ces religions n'entrent pas dans la composition du produit. Dans le cas de l'atelier Salsa qui était un nouvel atelier, les représentants des cultes religieux se sont déplacés pour découvrir le site et le procédé de fabrication.

Ces certifications sont notamment très demandées par les clients présents aux Etats-Unis et Indonésie. Les étiquettes sur les contenants de salicylate de méthyle présentent notamment les symboles P, signifiant que le produit est cacher toute l'année, et aussi pour la Pâque juive et Ⓤ que la conformité de l'aliment a été déterminée par les normes kasher les plus strictes.

5.4 Les Fiches de Données de Sécurité (FDS)

Une fiche de données de sécurité est un formulaire contenant toutes les données concernant les propriétés d'une substance chimique.

Elles doivent être mises à disposition de l'ensemble des personnes en contact avec cette substance afin que les précautions qui s'imposent soient prises et ainsi que la sécurité des personnes et de l'environnement ne soit pas compromise.

Un fournisseur de substance chimique a pour obligation de la fournir à ses clients, dans la langue de ces derniers. Dans le cas du transfert de site, les fiches de données de sécurité n'ont pas été impactées et sont donc restées inchangées par rapport à celles de Saint-Fons Chimie.

6 Fermeture de l'atelier de fabrication de Saint-Fons

L'arrêt de la production de salicylate de méthyle à Saint-Fons Chimie a eu lieu en mai 2013. Les stocks de salicylate de méthyle ont été écoulés jusque mai 2014 comme nous le développons dans la partie IV 1. de ce document. Le site de Saint-Fons sera retiré du CEP lorsque tous les clients auront épuisés leurs stocks de produit de Saint-Fons. Une notification à l'EDQM a tout de même été faite, afin de signaler la fermeture de l'atelier.

Cette stratégie a permis d'effectuer une transition réglementaire en douceur, en respectant les besoins des clients. Cela a également permis d'attendre que le site de Roussillon soit autonome avant de fermer l'atelier de Saint-Fons et ainsi absorber les éventuels retard pouvant survenir au cours de ce projet d'envergure.

TROISIÈME PARTIE : INTÉGRATION DU TRANSFERT SUR LE SITE DE FABRICATION

1. La fabrication

1.1 Les étapes de la synthèse

Le nouvel atelier de fabrication de salicylate de méthyle sur le site de Roussillon a été nommé atelier "Salsa", par opposition à son homologue, l'atelier "Samba" de Saint-Fons Chimie.

Le procédé de fabrication du salicylate de méthyle se décompose en quatre étapes principales (*Figure 4*) qui sont :

- la dissolution (en blanc cf. *Figure 4*),
- l'estérification (en bleu cf. *Figure 4*),
- l'hydrolyse (en rose cf. *Figure 4*),
- la rectification ou distillation du salicylate de méthyle (en vert cf. *Figure 4*).

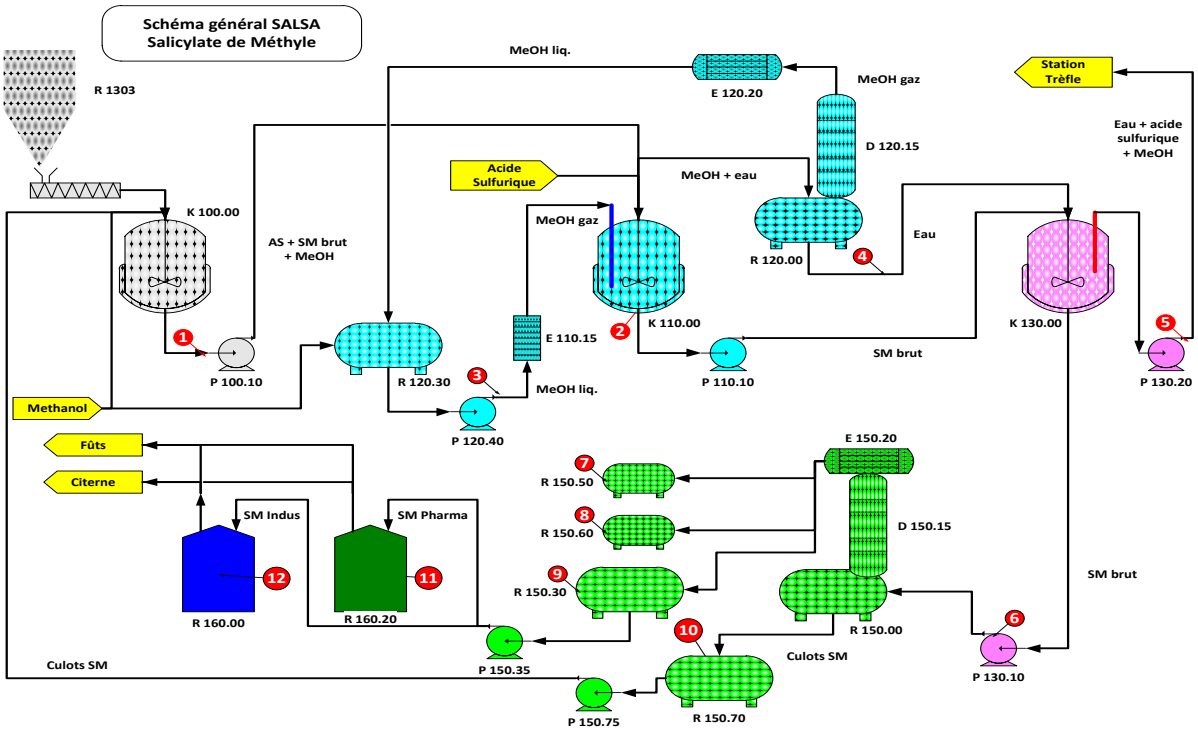

Figure 4 : Schéma du procédé de fabrication du salicylate de méthyle

1.1.1. La dissolution

La fabrication du salicylate de méthyle met en œuvre comme nous l'avons décrit *Figure 3*, deux matières premières critiques, l'acide salicylique et le méthanol. La première phase consiste alors à introduire ces matières dans le mélangeur.

L'acide salicylique, qui est une poudre, étant fabriquée à proximité de l'atelier Salsa, son approvisionnement peut se faire de deux façons différentes, soit directement en ligne depuis le silo de stockage par l'intermédiaire d'une vis sans fin, soit par déchargement de big-bags *via* le poste de débigbagage si ces derniers sont disponibles.

En effet, l'acide salicylique, fabriqué également par l'industriel sur lequel ce travail est fondé, est stocké dans un silo puis conditionné soit en sacs, soit en Big-Bag. La conception d'un poste de débigbagage est un choix stratégique puisque cela permet de faire fonctionner simultanément les deux ateliers, soit conditionner l'acide salicylique et approvisionner l'atelier de salicylate de méthyle avec des big-bags conditionnés ultérieurement sur le site de Roussillon. Cela permet également le *Dual Sourcing,* en français approvisionnement par un autre fournisseur ou site de fabrication d'acide salicylique.

Le méthanol quant à lui, est approvisionné par camion-citerne et dépoté dans une cuve de stockage à proximité de l'atelier. Une pompe permet ensuite l'alimentation du mélangeur depuis la cuve de stockage du méthanol.

L'étape de dissolution a donc pour objectif de dissoudre l'acide salicylique, une poudre, dans le méthanol, un liquide. Le mélange se fait sous agitation et maintien du réacteur (K100.00 de la *Figure 4*) à une température supérieure à 50°C.

Cette étape de pré-mélange n'existait pas sur l'atelier Samba, qui est l'atelier de fabrication de salicylate de méthyle à Saint-Fons Chimie, ainsi le réacteur de pré-mélange fut implémenté au plus proche de l'atelier de fabrication de l'acide salicylique. En effet, même si les deux ateliers sont proches, quelques centaines de mètres tout de même les séparent. Ainsi l'étape de pré-mélange permet de faciliter l'approvisionnement de l'atelier Salsa en acide salicylique, en le pré-mélangeant avec le méthanol afin qu'il soit plus liquide. En effet, si l'acide salicylique avait été transporté par une vis sans fin, il y aurait eu de nombreux bouchages. L'autre alternative aurait été d'utiliser de l'azote pour propulser la poudre vers l'atelier Salsa mais cela aurait occasionné une consommation très importante d'azote.

Les culots de distillation du salicylate de méthyle du lot précédent, sont recyclés lors de cette étape de dissolution, et font office de solvant.

1.1.2. L'estérification

Une fois l'étape de dissolution achevée, le mélange est transféré vers le réacteur suivant pour subir la phase d'estérification (point 2 de la *Figure 4*).

La phase d'estérification s'effectue à une température supérieure à 100°C et grâce à un catalyseur, l'acide sulfurique. Une fois que le mélange a atteint la température de consigne, l'estérification s'effectue par injection continue de méthanol gazeux (point 3 de la *Figure 4)*. Le méthanol est distillé en parallèle permettant d'éliminer l'eau qui se forme au cours de la réaction. L'eau est alors entrainée avec les vapeurs de méthanol vers une colonne de distillation afin de recycler le méthanol (R120.00 et D120.15 de la *Figure 4*). L'étape d'injection est suivie ensuite d'une phase de refroidissement qui clôt l'estérification.
La durée et la température d'injection du méthanol gazeux sont des paramètres clés de cette étape de fabrication du salicylate de méthyle puisqu'il conditionne la transformation du mélange en salicylate de méthyle.
La charge est transférée ensuite *via* une pompe vers le réacteur suivant pour l'étape d'hydrolyse (K130.00 de la *Figure 4*).

1.1.3. L'hydrolyse

Lors de la phase d'estérification ont lieu un certain nombre de réactions secondaires dont résulte la formation d'impuretés au sein du mélange.
Ces impuretés peuvent avoir différentes origines, les impuretés de l'acide salicylique par exemple, sont estérifiées lors de la formation du salicylate de méthyle.
Le méthanol conduit à la formation de deux impuretés par l'intermédiaire de deux réactions secondaires. La réaction entre deux molécules de méthanol conduit à la formation d'un gaz, le diméthyle-éther. Le méthanol réagit également avec l'acide sulfurique pour former du diméthyle-sulfate qui est un COV toxique qui doit être éliminé du salicylate de méthyle brut.

L'étape d'hydrolyse vise alors à détruire le diméthyle-sulfate et à éliminer le catalyseur, à savoir l'acide sulfurique. La température et le temps de cette étape sont des paramètres clés du process de fabrication. Une fois l'hydrolyse terminée, la couche aqueuse supérieure est soutirée par une canne plongeante (P150.20 de la *Figure 4*) quant à la couche organique, elle reste dans le réacteur pour l'étape de lavage du salicylate de méthyle. La couche organique inférieure est alors soutirée par le fond (point 6 de la *Figure 4*) et transférée pour être distillée. Le diméthyle-sulfate sera quant à lui collecté par des évents et subira une oxydation thermique dans un incinérateur.

1.1.4. La distillation du salicylate de méthyle

La dernière étape du procédé est la distillation ou purification du salicylate de méthyle.

En effet, la réaction conduit à la formation de phénol par décarboxylation lente de l'acide salicylique en présence d'acide. La teneur en phénol est abaissée durant l'étape de distillation avec des spécifications différentes selon la qualité de salicylate de méthyle requise.

Il existe alors trois grades de synthèse correspondant à trois spécifications de teneur en phénol différentes :

- la qualité Standard avec une spécification sur le phénol de 400 ppm maxi.
- la qualité Pharma selon le référentiel BPF / cGMP, avec une spécification sur le phénol de 50 ppm maxi.
- la qualité alimentaire ou Food, selon le référentiel HACCP, avec des spécifications sur le phénol de 400, 50 ou 17 ppm maximum selon les clients.

Seulement une partie du salicylate de méthyle purifié est soutirée dans un réacteur (point 9 de la *Figure 4*) alors que l'autre partie, les culots, est recyclée (point 10 de la *Figure 4*) lors de l'étape de dissolution comme nous l'avons évoqué précédemment.

L'analyse du salicylate de méthyle purifié constitue un paramètre clé de la réaction puisqu'il permet de s'assurer de la qualité du salicylate de méthyle avant le transfert vers le stockage.

Les trois grades de « synthèse » correspondent à trois recettes de fabrication programmées dans le système de conduite de l'atelier. Le système de conduite de l'unité Salsa, a pour rôle d'assurer les étapes de fabrication de façon automatique, suivant un processus défini par le procédé de fabrication du salicylate de méthyle. Il permet la supervision de l'installation Salsa et le suivi de toutes les opérations par un ou plusieurs opérateurs depuis la salle de contrôle.

Une opération de synthèse peut être définie comme l'enchaînement des différentes étapes nécessaires à la fabrication d'un lot, autrement dit de la dissolution à la distillation.

1.1.5 Le stockage

Le salicylate de méthyle, après avoir été analysé et certifié conforme aux spécifications, est stocké de trois manières différentes selon le grade auquel il appartient. En effet, il existe deux stockeurs, un pour la qualité Pharma (point 11 de la *Figure 4*) et un autre pour la qualité Standard (point 12 de la *Figure 4*). Le salicylate de grade alimentaire ou Food à 17 ppm, est quant à lui directement empoté en citerne depuis le réacteur de salicylate de méthyle purifié ou dit "bon", il ne transite donc pas par un stockeur dédié puisqu'il est produit sur demande de clients.

1.2 Les optimisations apportées durant le transfert

1.2.1 Le transfert de l'atelier de fabrication

1.2.1.1 Conception

Le transfert de la fabrication suit la stratégie mise en place initialement par l'entreprise, c'est à dire, effectuer un "copié-collé" du procédé de fabrication de Saint-Fons. En effet, le but est de ne modifier aucune étape couverte par le CEP (procédé, taille de lot...) afin que la modification du CEP reste une modification mineure et se résume à ajouter un deuxième site de fabrication. Le terme "copié-collé" ne signifie pourtant pas que l'atelier de Saint-Fons a été reconstruit à l'identique sur le site de Roussillon. En effet, l'atelier de Saint-Fons était un atelier vieillissant, implanté en s'adaptant dans deux bâtiments déjà existants et non adaptés au procédé, ceci avait pour conséquences qu'il était de plus en plus difficile de satisfaire les exigences grandissantes des autorités.

Le procédé de fabrication a été certes transféré à l'identique mais l'atelier a été optimisé afin de répondre aux nouvelles exigences réglementaires et conçu avec des équipements neufs (*Figure 5*).

Figure 5 : Représentations des deux ateliers de fabrication

La maîtrise d'œuvre du chantier a été sous-traitée à un bureau d'étude extérieur avec lequel l'entreprise a pu collaborer tout au long du projet.
Le bureau d'étude a procédé en deux phases afin de conduire le projet, dans un premier temps en procédant à une étude préliminaire puis dans un deuxième temps en réalisant une étude de base.

Etude préliminaire

Le bureau d'étude s'est basé sur la documentation d'ingénierie et les spécifications techniques provenant de l'atelier de Saint-Fons Chimie, afin de prendre connaissance du procédé, qui devait rester inchangé, et réaliser les bilans matières correspondants. En effet, les bilans matière sont les bilans des consommations en matières premières et utilités d'un procédé, ils permettent de calculer les spécifications de tuyauteries et des équipements.
En plus des spécifications techniques, les analyses fonctionnelles du système de pilotage de l'atelier ont été transférées de Saint-Fons vers Roussillon. Elles décrivent le fonctionnement d'un système, de manière littérale ou à l'aide de schémas, et permettent de définir les différents aspects de ce système. Les analyses fonctionnelles s'avèrent être de réels supports à la compréhension et au fonctionnement d'un système.

Le nouvel atelier a été construit sur un emplacement vierge ce qui a permis de partir de zéro et d'adapter l'architecture au procédé de fabrication.

Etude de base

C'est lors de l'étude de base que les fournisseurs entrent en jeu, en effet c'est au bureau d'étude que revenait la mission de présélectionner les fournisseurs qui seraient amenés à travailler sur le projet. L'entreprise quant à elle, est intervenue pour le validation finale des fournisseurs.
C'est notamment lors de l'étude de base que les analyses fonctionnelles de Saint-Fons Chimie ont été traduites et adaptées au système de pilotage en place sur l'atelier Salsa ; cela a nécessité un important travail de communication entre les automaticiens et le fournisseur du logiciel de pilotage.
Toutes les semaines, le groupe projet se réunissait avec le bureau d'étude afin d'évoquer les avancées et soulever les problématiques techniques auxquelles ils étaient confrontés.

L'équipe projet était alors composée du chef de projet, de l'ingénieur procédé, le responsable maintenance, un membre du service Qualité et un agent de maîtrise de l'atelier de Saint-Fons, amené ensuite à travailler sur le nouvel atelier Salsa. Puis au fur et à mesure de l'évolution de la construction, d'autres membres ont été intégrés notamment pour la qualification et la partie automatisme.

Une des principales optimisations est sans doute l'approvisionnement en acide salicylique en ligne, comme nous l'avons évoqué précédemment. En effet, ce fut la principale raison qui poussa l'entreprise à transférer l'atelier à Roussillon, site sur lequel est fabriqué l'acide salicylique. L'approvisionnement en acide salicylique de l'atelier de Saint-Fons était assuré par camions-citernes provenant de l'usine de Roussillon. Cette organisation occasionnait des frais logistiques et une gestion documentaire supplémentaire puisque les deux entreprises étaient différentes et le site de fabrication de Roussillon était fournisseur du site sous-traitant de Saint-Fons. La conception actuelle facilite le flux de matière première en permettant, *via* une gestion en interne, une plus grande flexibilité de mise en œuvre.

1.2.1.2 Le système de pilotage de l'atelier

Une des améliorations mise en place avec le transfert a été de moderniser le système de conduite automatique de l'atelier.

Le système de conduite de l'unité Salsa, a pour rôle de piloter de façon automatique la réalisation des étapes de fabrication suivant un processus défini par le procédé de fabrication du salicylate de méthyle.

Il permet la supervision de l'installation depuis la salle de contrôle et le suivi de toutes les opérations par un ou plusieurs opérateurs. L'installation est ainsi répartie sur cinq vues synoptique principales, reflétant les différentes unités qui composent l'installation Salsa et le cheminement du procédé :

- la dissolution.
- l'estérification.
- l'hydrolyse.
- la rectification.
- le stockage et conditionnement.

Des vues concernant les utilités sont également disponibles afin de visualiser l'ensemble des équipements annexes.

Il est alors possible de visualiser l'ensemble de l'installation à tout moment et par toute personne habilitée. Le degré de niveau d'accès est défini en fonction de chaque utilisateur et de son rôle. Toutes les vues synoptique de l'installation sont consultables afin de visualiser l'état de tous les organes, et de consulter la listes des événements et alarmes.

Sur les vues synoptiques, les organes sont animés, et colorés en fonction de leur état. Les informations de chaque organe ou instrument sont consultables en sélectionnant l'organe voulu. En fonction de l'organe, il est possible d'obtenir son état actuel, les paramètres qui lui sont affectés et son mode de fonctionnement. (19)
En plus des vues synoptiques, des vues de suivi d'opération permettent de suivre le déroulement du cycle.

1.2.2 Le transfert de la zone de conditionnement

Une fois la synthèse du salicylate de méthyle terminée, le produit est stocké dans un des deux stockeurs dédiés à chaque grade avant d'être conditionné en fûts ou en citerne. En effet, le produit, en fonction des demandes et des besoins des clients, peut être soit expédié en containers, soit en fûts ou encore en IBC (Intermediate Bulk Container).

1.2.2.1 Les articles de conditionnement

Les références des articles de conditionnement ont été conservées à l'identique et proviennent des mêmes fournisseurs que ceux utilisés au sein de l'atelier de Saint-Fons, ceci à permis d'éviter la qualification de nouveaux fournisseurs alors que les exigences clients demeuraient similaires et que les spécifications du produit avaient été maintenues.
L'empotage en containers est effectué directement depuis les stockeurs Pharma et Standard *via* deux lignes distinctes et dédiées à chaque grade. Les containers arrivent sur camion et ne sont pas gérés par l'entreprise.
En ce qui concerne les fûts et IBC, leur approvisionnement et leur stockage sont gérés par l'entreprise.
Il existe deux types de capacité pour les fûts, les fûts de 50kg et les fûts de 250kg, et deux types de matériaux, les fûts plastiques et les fûts métalliques composés d'un revêtement interne inerte. A savoir que les fûts de 50kg sont conditionnés par neuf sur une palette et les fûts de 250kg, par quatre.
Les IBC ont quant à eux, une capacité de 1000kg et sont en plastique, entouré d'un renfort métallique.

Le choix du type de conditionnement fait partie des exigences propres aux clients et aux conditions de transport subites par le chargement. Selon les BPF §9.20 "les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées" (20).

1.2.2.2 La zone de conditionnement

Le conditionnement en fûts ou IBC a été totalement repensé et optimisé afin de satisfaire aux nouvelles exigences réglementaires et être au même niveau de Qualité que l'atelier. Le transfert de l'activité a donc permis à l'entreprise d'améliorer le conditionnement du salicylate de méthyle. La zone de conditionnement à Saint-Fons était au milieu d'un bâtiment non dédiée spécifiquement à cette activité. Les articles de conditionnement étaient remplis manuellement et sans protection du milieu environnant l'ouverture du fût. L'atelier de Saint-Fons possédait une ligne de conditionnement commune pour les deux grades (Pharma et Standard), imposant une procédure de purge particulière afin d'éviter les contaminations croisées.

De plus, le bâtiment dans lequel le conditionnement se déroulait était vieillissant, et n'était plus au standard d'un actif pharmaceutique ou alimentaire.

La zone de conditionnement de l'atelier Salsa a été conçue en vue de minimiser trois risques principaux :

- le risque de contamination croisée par la création de deux lignes de remplissage indépendantes et dédiées à chaque grade,
- le risque de contamination particulaire par ventilation de l'espace avec de l'air filtré,
- le risque de contamination humaine par le port d'une blouse jetable et d'une charlotte.

L'étude de faisabilité aboutie, il a été décidé que le conditionnement se ferait dans un local classé zone propre de classe C (21) mais qui ne serait pas revendiquée.

Le bâtiment dans lequel le local a été installé était un ancien bâtiment de stockage, qui a été entièrement rénové et assainit pour héberger l'activité de conditionnement et de stockage du salicylate de méthyle. Tous les murs ont été soit crépis soit bardés, les sols ont été traités et lessivés et des racks ont été implantés. En ce qui concerne l'assainissement du bâtiment, des insectocuteurs et des pièges à rongeurs ont été mis en place.

Le local se présente en deux pièces, une destinée au conditionnement du produit et une autre attenante destinée à l'habillage et au lavage des mains, à l'impression des étiquettes, et au stockage de petit matériel nécessaires aux opérations de conditionnement. Puis à l'extérieur du local, se trouvent des convoyeurs, une banderoleuse ainsi qu'un des deux pupitres de commande du conditionnement.

Les fûts arrivent à l'intérieur du local par l'intermédiaire d'un convoyeur qui s'arrête lorsque les fûts sont positionnés au-dessus de la balance (ou récepteur de charges) et en dessous de la centrale de traitement d'air. En effet, afin de minimiser la contamination particulaire de la zone propre, un flux laminaire munis d'un filtre HEPA et de préfiltres ainsi que des caissons de reprise d'air, ont été mis en place

Afin de réduire le risque de contamination croisée, nous l'avons évoqué, deux lignes séparées ont été conçues, reliant chacune un des stockeurs à la zone de conditionnement. Le remplissage a été automatisé en partie puisque chacune des deux lignes a été raccordée à des bras de remplissage articulés. Ces bras sont programmés pour arrêter le remplissage lorsque le poids du fût a atteint le poids cible. Le conditionneur se charge ensuite de repositionner le bras au-dessus du fût suivant et relancer le cycle.

L'activité de conditionnement constitue une étape clé du process puisqu'il s'agit de la seule étape du process durant laquelle le produit peut être contaminé par le milieu ambiant et donc par l'homme. Les BPF §3.1 stipulent que "le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination" (20). Le conditionneur en charge du remplissage des fûts, doit revêtir à l'intérieur du local une blouse jetable et une charlotte afin d'éviter de contaminer le produit par la bonde de remplissage des fûts.

Le transfert de l'activité a été l'opportunité de réduire les trois risques de contamination identifiés sur le site de Saint-Fons, afin de commercialiser une substance active satisfaisant aux exigences Qualité requises.

1.2.3 La fin du projet

Au cours du projet, l'équipe pluridisciplinaire s'est réunie afin d'élaborer une analyse d'impact du procédé sous forme de matrice de qualification. Chaque élément du système doit passer par le crible de six questions concernant leur impact Qualité sur le produit. Une réponse positive à l'une au moins des questions impose une qualification de cet élément.

Puis a découlé de l'analyse de risques, une analyse AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur criticité), ainsi les éléments critiques mis en évidence lors de l'analyse d'impact précédente seront pris en considération. Pour chaque élément, seront évaluées la sévérité (S), la probabilité d'occurrence (P) et la capacité de détection (D) de l'incident.

Le risque est alors quantifié en effectuant le produit de ces trois facteurs, le résultat obtenu (Risk Priority Number) reflète la criticité de l'élément. Pour chaque élément, des mesures compensatoires sont proposées afin d'abaisser ce risque à un niveau acceptable. La mise en place de ces mesures sera vérifiée lors de la qualification de l'atelier comme nous le développerons dans la partie 3.2 de ce document.

La matrice de qualification et l'analyse de risques ont été réalisées dès le début du projet dans le Plan Directeur de Validation (PDV) qui est le document maître sur lequel la stratégie de qualification se base, il peut cependant être révisé au fur et à mesure du projet.

2. Le transfert des méthodes analytiques

2.1 Les monographies

Les monographies sont des textes réglementaires constituant les pharmacopées et définissant les spécifications auxquelles doivent répondre les substances entrant dans la fabrication des médicaments et des médicaments eux-mêmes. Elles décrivent également les analyses devant être réalisées *a minima* sur ces substances afin d'en contrôler la Qualité.

Le salicylate de méthyle est analysé selon les standards de la Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée américaine ou USP-NF pour United States Pharmacopeia and National Formulary. Ces deux pharmacopées diffèrent quelque peu, notamment par le fait que la Pharmacopée Européenne soit gérée par la DEQM alors que l'USP est une pharmacopée privée même si tout ce qui est publié par l'USP est ensuite revu par l'U.S. FDA.

En 1989, un groupe de travail, nommé Pharmacopeial Discussion Group (PDG), a été fondé et vise à harmoniser les trois grandes pharmacopées, USP, européenne et japonaise (MHLW) (22).

Une harmonisation permettrait de simplifier les procédures analytiques développées par les fabricants de substance active et de médicaments en se référant à une monographie unique satisfaisant les trois pharmacopées.

Actuellement le choix de l'une ou l'autre des pharmacopées est fonction du pays dans lequel est commercialisé le produit et des exigences du client.

2.1.1 La monographie de la Pharmacopée Européenne

La monographie du salicylate de méthyle issue de la Pharmacopée Européenne version 8.0 (23), se compose des parties suivantes :

- DEFINITION

  Formule développée et brute de la molécule.

  Masse moléculaire : 152,1.

  Dénomination chimique de la molécule : Methyl 2-hydroxybenzoate

  Titre : entre 99% m/m et 100,5% m/m
- CARACTERES

  Aspect et solubilité.
- IDENTIFICATION

  Cette partie comporte deux tests d'identification (A et B) du salicylate de méthyle, le premier par précipitation et détection du point de fusion et le second est une réaction colorimétrique. Ce test permet principalement de confirmer l'identité du salicylate de méthyle.
- ESSAI

  Apparence de la solution

  Acidité

  Densité relative : entre 1,180 et 1,186

  Indice de réfraction à 20°C : entre 1,535 et 1,538
- TENEUR

  Détermination réactionnelle du titre.
- STOCKAGE

  Condition particulière de stockage, à l'abri de la lumière

Pour chacune de ces parties, des spécifications sont stipulées, permettant de juger de la conformité du salicylate de méthyle aux critères de la Pharmacopée Européenne.

2.1.2 La monographie de l'USP

La monographie USP (24) du salicylate de méthyle se décline de la manière suivante :

- CONDITIONNEMENT ET STOCKAGE

  Le produit doit être conditionné dans un contenant fermé.
- ETIQUETAGE

  Une exigence sur l'étiquetage est définie, et stipule qu'il doit être mentionné sur l'étiquette si le produit a été obtenu par synthèse ou par distillation végétale. Dans le cas présenté dans ce travail, il s'agit d'une synthèse chimique comme nous l'avons évoqué précédemment.
- SOLUBILITE DANS L'ALCOOL A 70%
- IDENTIFICATION

  Le résultat de la réaction colorimétrique mise en œuvre est un mélange de couleur violet foncé.
- DENSITE RELATIVE

  Entre 1,180 et 1,185 pour le salicylate de méthyle de synthèse.
- ANGLE DE ROTATION
-
- INDICE DE REFRACTION

  Entre 1,535 et 1,538 à 20°C.
- METAUX LOURDS

  20 µg/g
- TENEUR

Nous constatons que la monographie USP comporte davantage de spécifications que la Pharmacopée Européenne. En effet, la monographie USP se focalise sur le conditionnement et l'étiquetage de la substance. De plus, elle comporte des spécifications supplémentaires à celles stipulées dans la Pharmacopée Européenne, notamment pour la solubilité dans l'alcool, l'angle de rotation et la détection des métaux lourds.

2.2 Les analyses libératoires

Nous pouvons distinguer deux types d'analyses effectuées sur le produit fini, les analyses "réglementaires", imposées par une pharmacopée et les analyses "internes". En effet, la pharmacopée impose des spécifications dans le but de délivrer un produit pur et de qualité, d'un point de vue pharmaceutique.

Cependant dans le cas du salicylate de méthyle, les monographies officielles comportent très peu d'éléments permettant de contrôler la pureté du produit, il n'y a notamment pas d'analyse des substances apparentées. Or pour un fabricant il est essentiel de maîtriser cet élément, c'est pourquoi une méthode a été développée.

Les analyses internes sont des analyses complémentaires à celles imposées par les pharmacopées et que le fabricant met en place de sa propre initiative. Ces méthodes sont alors décrites dans le Drug Master File et dans le dossier en vue de l'obtention du CEP.

A la fin de l'opération de synthèse, le salicylate de méthyle est transféré dans le stockeur approprié (Pharma ou Standard) avant d'être conditionné. Une analyse du produit fini est alors effectuée sur chaque lot conditionné et si elle est conforme, le lot peut être libéré.

La nature des analyses mises en œuvre ainsi que les spécifications requises diffèrent selon le grade de synthèse du produit. Le grade pharmaceutique comporte des analyses supplémentaires par rapport au grade Standard, afin d'être conforme aux Pharmacopées Européenne et Américaine (USP).

Les spécifications internes ont été mises en place pour répondre à deux objectifs, l'un qualitatif et l'autre, commercial.

En effet, le fabricant d'une substance active peut se baser sur la connaissance de son procédé et sur l'expérience, pour compléter les analyses réglementaires en vigueur. Des contrôles analytiques plus drastiques peuvent ainsi être instaurés afin de renforcer la qualité du produit.

De même, une substance active peut être positionnée sur plusieurs applications afin de proposer une gamme répondant aux différentes demandes du marché, cette stratégie implique alors d'effectuer des analyses différentes sur un même produit afin de répondre à l'usage auquel il est destiné.

En ce qui concerne le salicylate de méthyle, nous avons évoqué précédemment les trois grades de « synthèse », Pharma, Standard et Food.

Des grades Pharma et Standard, découlent les grades commerciaux détaillés ci-dessous :

<u>Le grade « Pharma» se subdivise en deux grades commerciaux</u>

- le grade Pharma,
- le grade SME Extra pure : utilisé comme agent de saveur, excipient pharmaceutique et dans les soins bucco-dentaires.

<u>Le grade « Standard » se subdivise également en deux grades commerciaux</u>

- le grade Standard,
- le grade SME.

Cette "stratégie" a été appliquée au salicylate de méthyle puisqu'en complément des analyses décrites par les pharmacopées, les spécifications internes ci-dessous ont été mises en place.

La teneur en solvants résiduel : méthanol

Le méthanol étant l'une des deux matières premières, sa concentration est analysée par Chromatographie Phase Gazeuse (CPG) pour les trois grades de synthèse compte tenu de sa toxicité. La spécification est fixée à 0,10% maximum.

Les substances apparentées

Sont considérées comme substances apparentées, les impuretés formées au cours de la synthèse. Les deux principales impuretés de l'acide salicylique sont le para hydroxybenzoate (PHBA) et l'acide 4-hydroxyisophtalique (4-HIPA). Le PHBA se transforme par une réaction d'estérification en para hydroxybenzoate de méthyle (ou methylparaben) dont l'utilisation est décriée en cosmétologie.

C'est pourquoi une analyse par CPG de la concentration de ces deux impuretés est faite sur le grade de synthèse Pharma puisque conformément aux BPF §11.13, "les spécifications appropriées doivent être établies pour les substances actives conformément aux standards acceptés et être cohérentes avec le procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure un contrôle des impuretés (par exemple, les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels)"(20).

Le grade Pharma étant ensuite utilisé comme base au grade SME Extra pure, le grade SME Extra Pure et le grade Pharma subissent cette analyse avec une spécification fixée à 0,10% maximum par impureté individuelle.

La teneur en phénol

La teneur en phénol est comme nous l'avons vu précédemment la spécification sur laquelle est fondée la distinction entre les trois grades Pharma, Standard et Food, c'est pourquoi cela reste une analyse indispensable avant libération du lot.

Les analyses olfactives et gustatives

Les grades commerciaux SME Extra pure et SME sont issues réciproquement des grades de synthèse Pharma et Standard sur lesquels sont effectués :

- pour le grade SME Extra pure, une analyse olfactive et une analyse gustative,
- pour le grade SME une analyse olfactive seulement.

Ces analyses dites sensorielles, étaient avant le transfert effectuées par le personnel du laboratoire de Saint-Fons Chimie. Le personnel du laboratoire de Roussillon a dû, suite à l'acquisition de la nouvelle activité, suivre une formation afin de pouvoir effectuer ce type d'analyses.

L'analyse est dite triangulaire, les participants se voient remettre trois échantillons dont deux proviennent du même produit et le troisième est différent. Il existe deux variantes de trois échantillons, soit deux témoins et un inconnu, soit deux inconnus et un témoin. Les participants sont informés du fait que deux des échantillons sont semblables et qu'un est différent.

Le but étant de trouver l'échantillon différent et d'évaluer cette différence à l'aide de trois critères (parfait, tolérable et non acceptable), les deux premiers critères indiquent que le produit est conforme et le troisième, qu'il est non conforme. Des points sont ensuite attribués en fonction du bon choix ou non et de l'observation faite.

2.3 La description du transfert

Un transfert analytique consiste à transférer une méthode analytique d'un site émetteur vers un site récepteur en s'assurant que le laboratoire récepteur est habilité à réaliser ces méthodes.

En effet, l'atelier Samba de Saint-Fons Chimie étant amené à fermer suite à la création de l'atelier Salsa de Roussillon, les méthodes d'analyse du salicylate de méthyle devaient être transférées du site émetteur, le laboratoire de Saint-Fons Chimie vers le site récepteur, le laboratoire Osiris de la plateforme de Roussillon.

Le fabricant a suivi les recommandations de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) (25) et plus particulièrement les neuf étapes (*Figure 6*) développées dans ces recommandations afin de réaliser ce transfert analytique.

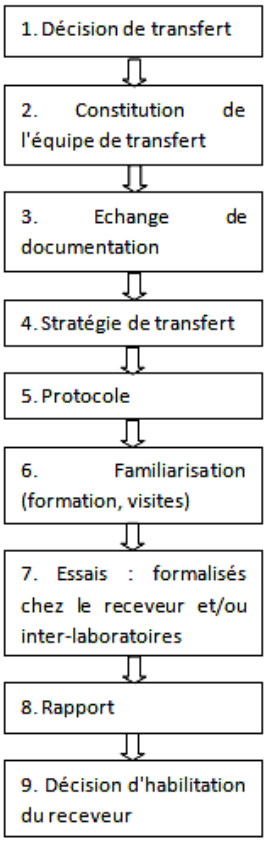

Figure 6 : Les étapes d'un transfert analytique

Comme nous le constatons, l'étape 2 consiste à constituer une équipe, dans notre cas cette équipe est constituée de la responsable Qualité des deux sites de fabrication, du responsable du laboratoire chromatographie et de la responsable du laboratoire physico-chimie de Roussillon mais également d'un référant pour le laboratoire de Saint-Fons.

Un transfert s'accompagne le plus souvent d'un transfert de documentation comme les procédures et modes opératoires par exemple.

L'étape suivante consiste à définir la stratégie à aborder, cela se décide en fonction de la méthode, de la pratique du laboratoire receveur et de la disponibilité des deux laboratoires. Dans le cas du salicylate de méthyle il faut distinguer les deux types de méthodes suivantes :

- les méthodes physico-chimiques,
- la méthode chromatographique.

Afin de définir la stratégie à mettre en œuvre, le fabricant a suivi les recommandations SFSTP (25) et la stratégie suivante a été sélectionnée (*Tableau IV*) :

Dosage	Documentation	Familiarisation	Essais « formalisés »	Essais inter-laboratoires
Méthodes physico-chimiques				
Coloration	X	X	X	
Acidité libre				
Densité				
Indice de réfraction				
Aspect solution éthanolique : coloration, turbidité				
Métaux lourds				
Solubilité dans l'éthanol				
Méthode chromatographique				
Dosage du titre	X	X	X	X
Impuretés				
Solvant résiduel (méthanol)				
Phénol				

Tableau IV : Les deux stratégies de transfert

Le terme "familiarisation" désigne les tests effectués sans critère d'acceptation préétabli et/ou à la formation des personnes au déroulement de la méthode.

Les essais inter-laboratoires consistent quant à eux à comparer pour un même lot, les résultats du laboratoire receveur à ceux de l'émetteur. Le plan expérimental de chaque test est formalisé dans des protocoles de validation

Ainsi dans le cas des méthodes physico-chimiques, cela a consisté à former les personnes du laboratoire à l'exécution de ces méthodes. Pour chacune des méthodes, un opérateur a réalisé dix essais sur un même lot et les autres opérateurs ont réalisé trois essais sur ce même lot. Si les résultats sont similaires et conformes alors les opérateurs sont habilités.

Dans le cas de la méthode par CPG, la stratégie est différente et a été réalisée sur dix lots différents de salicylate de méthyle. Les résultats des deux laboratoires ont été comparés afin de valider la méthode.

Les résultats ne faisant pas apparaitre de différence entre les deux méthodes, le laboratoire receveur est habilité à réaliser les analyses du titre et des diverses impuretés par CPG.

Dans les deux cas, un rapport, faisant état des résultats obtenus et de la conclusion de la validation, est rédigé.

Nous pouvons déduire que même si un suivi de projet rigoureux contribue indéniablement à la réussite d'un transfert, le facteur humain reste un facteur important pour la réalisation des essais et la transmission de savoir-faire. En effet, dans le cas du transfert analytique du salicylate de méthyle, la Responsable Qualité a organisé une rencontre entre les différentes équipes analytiques de Saint-Fons Chimie et de Roussillon. Cela a permis de faciliter les échanges d'autant plus que le climat était particulier puisqu'un laboratoire se voyait céder une activité à un autre laboratoire, pour cause de transfert d'atelier.

2.4 Les contrôles en cours de procédé

2.4.1 Création d'un laboratoire de contrôle en cours de procédé

Communément appelé *In Process Control* (IPC) en anglais, les contrôles en cours de procédé permettent un contrôle intermédiaire du salicylate de méthyle, avant les analyses libératoires du produit fini. Ces contrôles ont davantage des enjeux industriels et économiques que qualitatifs. En effet, ils permettent de contrôler le lot à une ou plusieurs étapes clés du process et ainsi permettent de pouvoir agir sur sa qualité avant que le produit atteigne une étape de "non-retour". Lors de la construction de l'atelier Salsa, il n'existait pas de laboratoire à proximité permettant d'analyser des échantillons intermédiaires de salicylate de méthyle.

C'est pourquoi un laboratoire a été créé dans un local existant en face de l'atelier. Après rénovation du local, le parc analytique a été installé et qualifié par un prestataire extérieur et permet aux opérateurs de réaliser des analyses en cours de fabrication.

2.4.2 Les analyses réalisées en IPC

Les analyses effectuées en cours de fabrication sont effectuées sur un ou plusieurs échantillons prélevés à la fin de l'étape de rectification, ce prélèvement correspond au point 9 de la *Figure 5*. En effet, le produit en fin de distillation est appelé "salicylate de méthyle bon". L'analyse du produit contenu dans le réacteur de "salicylate de méthyle bon" est un paramètre clé puisqu'il valide le transfert vers le stockeur final dédié au grade de salicylate de méthyle.

Deux méthodes analytiques sont menées sur cet échantillon :

- la méthode par CPG permet de mesurer le titre et les impuretés ainsi que la teneur en phénol et en méthanol du salicylate de méthyle.
- la potentiomètrie permet quant à elle de déterminer la teneur en acide salicylique résiduelle.

2.4.3 La formation des équipes

Les analyses IPC étant réalisées par les opérateurs de fabrication eux-mêmes et à des horaires parfois décalés puisqu'ils travaillent en rythme 5x8, ils doivent être habilités à mener les analyses en autonomie.

Une formation pratique doit donc leur être dispensée par les personnes du laboratoire. Lors de cette formation, chacun est initié aux différentes méthodes analytiques et apprend à manipuler les équipements. Cette formation comme les formations aux BPF doit être périodiquement renouvelée afin de resensibiliser les équipes aux bonnes pratiques.

2.5 Discussion avec les autorités et évolution des spécifications

Lorsque la DEQM prend la décision de créer un groupe de travail concernant une monographie, une des premières étapes est de mettre en évidence les fabricants de la substance concernée par cette monographie. Il est d'usage que les fabricants soient alors conviés à contribuer à l'élaboration ou à l'évolution d'une monographie puisqu'elle s'appuie sur les informations qu'ils communiquent à la DEQM.

Suite au transfert et à la construction du nouvel atelier, le fabricant a travaillé avec la DEQM afin de faire évoluer la monographie du salicylate de méthyle. En effet, nous l'avons mentionné, le fabricant effectue des analyses en complément de celles présentes dans la monographie en vigueur. L'évolution des spécifications de la substance est bénéfique pour les autorités et le fabricant puisque chacun trouve son intérêt dans cette démarche. Cela permet aux autorités d'exiger une plus grande qualité de la substance afin de sécuriser davantage sa commercialisation, et pour l'entreprise c'est un argument commercial et concurrentiel face à des fabricants moins exigeants.

3. Le système Qualité

3.1 Le transfert documentaire

Un transfert de production est très souvent accompagné d'un transfert de toute la documentation en lien avec le procédé et le produit fabriqué. Ainsi lors du transfert de procédé de Saint-Fons Chimie vers Roussillon, un certain nombre de documents aussi bien techniques, procédé que qualité ont été transférés vers l'usine de Roussillon. Ces documents ont dû être transposés au format documentaire de l'entreprise mais également adaptés au nouvel atelier. C'est pourquoi autant sur la forme que sur le fond cela a nécessité un important travail de la part du service qualité notamment.

En effet, chaque entreprise possède un système documentaire qui lui est propre, ainsi les nouveaux documents devaient *a minima* être intégrés au système documentaire de l'entreprise de Roussillon et le changement d'entreprise devait être déployé jusqu'à leur identité visuelle c'est-à-dire leur trame.

Les documents transposés étaient principalement des procédures de réception des matières premières, des guides utilisateurs décrivant le procédé de fabrication et également une procédure dédiée au traitement du salicylate non conforme, les références, concernant les équipements, les cuves de stockage et autres matériels, ont dû être transposées au nouvel atelier.

3.2 La qualification

Les BPF imposent que tout changement important apporté aux installations, aux équipements et procédés, susceptibles d'influencer la qualité du produit fini doit être validé. Dans le cas de l'atelier Salsa, le procédé de synthèse en vigueur sur Samba a certes été conservé. Cependant l'installation était neuve et la conception de l'atelier différente, nécessitant alors une qualification.

La phase de qualification, des équipements critiques et des systèmes auxiliaires de l'atelier Salsa, a alors été conduite en quatre étapes qui sont les quatre étapes stipulées dans les BPF.

- la qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée, des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue ;
- la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs ;

- la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;
- la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.»

3.2.1 La qualification de l'atelier de fabrication

3.2.1.1 La qualification de conception

La qualification de conception s'est organisée sous forme de fiches.

Chaque fiche précise alors :

- le nom de l'équipement,
- sa fonction,
- sa plage de fonctionnement,
- la plage de fonctionnement du procédé,
- le principal risque lié à l'équipement,
- les paramètres critiques de l'équipement.

Un paramètre est défini comme critique lorsque qu'une variation de ce paramètre, en dehors des spécifications établies, est susceptible d'affecter la qualité du produit.

- les éléments de conception par rapport au risque,
- la documentation à obtenir et/ou les actions à mettre en œuvre concernant cet équipement.

Les fiches de qualification de conception ont été rédigées par une équipe pluridisciplinaire composée de l'équipe Qualité, de l'ingénieur procédé, du responsable de projet et du personnel de fabrication de Saint-Fons.

En effet, le procédé de fabrication ayant été conservé, l'équipe projet s'est appuyée sur l'expérience acquise à Saint-Fons ainsi que sur les risques identifiés au fil des années de marche de l'atelier. L'appui de l'équipe technique a permis de mettre en place des solutions pour pallier ces risques et ainsi de fiabiliser davantage le procédé.

3.2.1.2 La qualification d'installation

La qualification d'installation a consisté à s'assurer que tous les équipements critiques de l'atelier Salsa avaient été installés conformément aux plans de référence approuvés au début du projet et qu'ils étaient conformes aux spécifications.

La qualification d'installation a également vocation de :

- vérifier que l'ensemble de la documentation relative à chaque élément constitutif des équipements, en contact avec le produit, est identifiable, présent, et que les matériaux correspondent à la qualité attendue;
- vérifier que les documents nécessaires à la maintenance et à l'exploitation des équipements sont présents.

Sur le plan documentaire, la QI a été gérée en vue de couvrir les phases et les installations critiques, de l'atelier, mentionnées ci-dessous :

- les quatre étapes de fabrication,
- le stockage du salicylate de méthyle grade pharmaceutique,
- l'empotage en citernes,
- la tuyauterie et l'instrumentation,
- les utilités et le stockage des matières premières,
- le conditionnement en fûts et les équipements de conditionnement.

3.2.1.3 La qualification opérationnelle

Les équipements

Les équipements ayant un impact potentiel sur la qualité du produit fini, identifiés dans le plan directeur de validation, ont fait l'objet d'une qualification opérationnelle complète. Les installations critiques des quatre phases de fabrication et le stockeur du salicylate de méthyle grade pharmaceutique ont ainsi été vérifiés lors de la qualification opérationnelle.

L'étanchéité des installations critiques a été contrôlée en faisant circuler de l'eau déminéralisée dans les tuyauteries. Des épalages, aussi appelés mesures de la capacité d'un contenant, ont été réalisés sur toutes les cuves afin de définir leurs plages d'utilisation et ainsi obtenir la correspondance entre le volume introduit, lu par un compteur, et le niveau ou le poids indiqué par les capteurs de la cuve concernée. Le fonctionnement des éléments tournants et des vannes de prélèvements a également été vérifié lors de la QO.

Quant aux utilités (eau déminéralisée et azote), la qualification opérationnelle et la qualification de performance ont été réalisées en un protocole unique. En effet, le fonctionnement des réseaux de distribution a été contrôlé dans le cadre de la QO et l'absence de contamination microbiologique dans le réseau d'eau déminéralisée dans le cadre de la QP.

La qualification du local conditionnement du salicylate de méthyle a également été gérée sous la forme d'un protocole unique pour la QO et la QP.

Le système de conduite de l'atelier

Le système de conduite de l'unité Salsa, a pour rôle d'assurer les étapes de fabrication de façon automatique, suivant un processus défini par le procédé de fabrication du salicylate de méthyle.

Il permet la supervision de l'installation Salsa et le suivi de toutes les opérations par un ou plusieurs opérateurs. Le système de conduite est un élément critique pour la qualité du produit, il est donc validé dans son intégralité.

Le fonctionnement général du système de conduite (gestion des accès, gestion des modifications…) a fait l'objet uniquement d'une qualification opérationnelle puisque les fonctionnalités de base n'ont pas nécessairement pu être testées en conditions réelles.

Le fonctionnement du système de conduite pilotant chacune des étapes de fabrication a fait l'objet d'une qualification opérationnelle, et de performance, afin de vérifier :

- la conformité du fonctionnement de chaque opération à l'Analyse Fonctionnelle de l'opération ;
- les transitions, les comportements et conditions de passage dans les différents modes de replis ;
- la conformité de l'enchainement des opérations à l'Analyse Fonctionnelle de l'unité.

3.2.1.4 La qualification de performance

Les équipements de synthèse

La qualification de performance a pour objectif de prouver que tous les équipements utilisés pour la synthèse et la purification du salicylate fonctionnent de manière efficace et reproductible.

La qualification de performance des équipements est jugée effective si le fonctionnement des équipements est conforme aux besoins de l'utilisateur et si le produit fini est conforme aux spécifications sur trois lots consécutifs.

Le choix d'effectuer trois opérations successives est imposé par les BPF qui stipulent que « le nombre de productions à réaliser pour la validation doit dépendre de la complexité ou de l'importance des modifications du procédé à prendre en compte. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide […] ». En réalité six lots de synthèse ont été réalisés pour les besoins de qualification des clients.

Ainsi lors de la qualification de performance du procédé de synthèse, la performance du procédé de fabrication a été vérifiée par une relève des paramètres critiques au cours de chaque étape de fabrication au regard des seuils limites. La conformité du produit aux spécifications, s'est effectuée en analysant le produit fini sur six opérations de QP successives.

L'empotage camion

L'empotage du salicylate de méthyle Pharma est réalisé directement à partir du stockeur pharmaceutique. L'empotage est piloté depuis la salle de contrôle *via* le système de commande de l'atelier Salsa.

Le fonctionnement des équipements et du système de pilotage a donc été contrôlé en QP ainsi que la fiabilité du poids chargé dans le camion; ceci en déroulant un procédé d'empotage d'une part et d'autre part en comparant les quantités saisies dans le système avec le cumul indiqué par le débitmètre à l'arrêt du transfert puis en comparant le poids total de la citerne au départ du camion.

Enfin, afin de vérifier que le réseau de tuyauterie nécessaire à l'empotage n'impacte pas la qualité du produit fini, des analyses sont effectuées sur une citerne (mélange de plusieurs opérations de qualification).

Le système de conduite de l'atelier

Le système de commande a été qualifié dans son intégralité compte tenu de sa criticité. Les points suivants ont donc été vérifiés :

- la conformité de chaque opération à l'analyse fonctionnelle,
- les phases, les transitions et les comportements et conditions de passage en mode marche,
- la conformité de l'enchainement des opérations à l'Analyse Fonctionnelle de l'unité.

3.2.2 La qualification de la zone de conditionnement

3.2.2.1 Définition du périmètre de qualification

La première étape dans le projet de qualification du local conditionnement fut de déterminer le périmètre de la qualification. Il est mentionné dans les BPF (20) que « La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active. ».

Le plan de validation fait état des équipements présentant un risque pour le produit. En effet, suite à l'analyse AMDEC, la balance de pesée au conditionnement ainsi que les lignes vers le conditionnement en fûts ont été identifiées comme présentant un risque Qualité inacceptable.

En ce qui concerne la balance, deux risques potentiels sont à prendre en considération :

- les résultats de pesée des fûts sont incorrects et occasionnent en outre un mécontentement de la part du client, matérialisé par une réclamation. Les causes probables seraient une mauvaise mise à zéro de la balance et un manque de qualification du personnel.
- une dérive de la justesse de la balance survient, le client ne reçoit pas les fûts au bon poids et manifeste son insatisfaction par une réclamation. La cause probable est un défaut de calibration de la balance.

Pour ce qui est des lignes de conditionnement, l'analyse de risque a été effectuée en s'appuyant sur la conception de l'atelier, Samba, de Saint-Fons. Ainsi les principaux risques identifiés étaient liés au fait que l'atelier de Saint-Fons possédait une ligne de conditionnement commune pour les deux grades (Pharma et Standard). Sur l'atelier Salsa deux lignes distinctes ont été prévues.

Bien que seuls la balance et les lignes de conditionnement aient été identifiées comme critiques, la qualification fut étendue à d'autres installations pouvant influer sur la qualité du produit.

Afin de définir les autres installations à intégrer dans le périmètre de la qualification, il a fallu faire appel au bon sens « Qualité ». En effet, l'analyse à la fois, de la documentation technique relative aux éléments de conception et construction du local et du processus de conditionnement du salicylate de méthyle, a permis de mettre en évidence les éléments susceptibles d'impacter la qualité du produit.

Les éléments suivants étaient à vérifier, en complément de la balance et des lignes de conditionnement :

- La documentation technique

- L’aspect visuel et les caractéristiques des éléments composant le local.

  En effet les BPF stipulent que « Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication.[…].Toutes les zones de fabrication doivent être équipées d’un éclairage approprié afin de faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon déroulement des opérations. » (20)

- Les filtres de 50µm disposés sur les lignes de conditionnement

- Les bras d’enfutage

  Il s’agit de bras articulés raccordés aux deux lignes de conditionnement, permettant le conditionnement du produit, leur installation est donc capitale pour la qualité du conditionnement et la productivité de l’opération.

- Le système aéraulique

  « Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. » (20)

  Le flux laminaire et les caissons de soufflage sont des éléments importants pour lutter contre la contamination du produit lors du conditionnement. Comme nous le verrons par la suite cela a nécessité un certain travail de recherche afin de définir les tests à réaliser.

- Impression des étiquettes

  « Les dispositifs d'impression des étiquettes pour les opérations de conditionnement doivent être contrôlés afin de s’assurer que toutes les éditions sont conformes à l'édition spécifiée dans le dossier de production de lot. Les étiquettes utilisées sur les contenants d’intermédiaires ou de substances actives doivent indiquer le nom ou le code d’identification, le numéro de lot du produit, ainsi que les conditions de stockage lorsque cette information est critique pour assurer la qualité de l’intermédiaire ou de la substance active. » (20)

L'étiquetage est une opération clé et critique puisqu'il permet l'identification et la traçabilité du produit de la fabrication jusqu'à son utilisation.

- Les pupitres de commande

  Deux pupitres de commande permettent à l'opérateur de piloter le conditionnement.

- Sécurité et asservissement

  La vérification de paramètres sécurité n'est normalement pas requise lors d'une qualification cependant il est important de vérifier que lors d'un arrêt d'urgence ou mise en pause, les fûts étaient évacués ou que le remplissage était interrompu sans perte de données (poids…).

- Prélèvements et analyses

  « Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire et de substance active, pour déterminer leur conformité aux spécifications. » (20)

  Afin de vérifier la qualité du produit en aval de l'étape de conditionnement, des analyses, physicochimiques et microbiologiques, du produit fini étaient à prévoir au cours de la qualification.

  En complément des analyses effectuées sur le produit, il a fallu vérifier le flux laminaire à travers des tests de comptage particulaire et des analyses microbiologiques de l'air.

- Identification et conditions d'accès du local

  « Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées.» (20)

  Ce point a été inclus dans le périmètre de la qualification puisqu'il s'agit d'une exigence réglementaire.

3.2.2.2 La documentation technique

Un des axes de la qualification d'installation consiste à recueillir la documentation relative aux équipements destinés à être installés. En effet, il arrive que la documentation technique soit livrée en même temps que le matériel cependant ceci n'est parfois pas le cas. C'est pourquoi cela doit être anticipé avant la qualification afin de prendre en considération la relance des fournisseurs ou du bureau d'étude.

Afin d'être le moins chronophage possible, le recueil de la documentation technique nécessite la coordination des actions des services Qualité, Maintenance et Fabrication ainsi que la connaissance de leurs besoins et exigences respectives.
Pour chaque élément, il est nécessaire d'obtenir d'une part, la documentation indiquant la nature des matériaux de l'équipement ainsi que celle des différents composants en contact avec le produit et d'autre part, la documentation technique nécessaire à l'exploitation et à la maintenance des installations.

3.2.2.3 Rédaction du protocole de QI

Le protocole de QI doit recenser toutes les vérifications qui peuvent être effectuées en statique sur les installations. En effet, la QI a pour but de vérifier que la totalité de la documentation requise a été fournie en conformité avec l'installation.
Tous les équipements doivent être présents, correctement identifiés, en conformité avec les spécifications techniques et installés selon les plans approuvés.

Les dossiers techniques

En complément de la documentation citée précédemment, il devait être stipulé dans le protocole de QI, la nécessité d'obtenir :

- pour le récepteur de charge : le rapport métrologique, ainsi que les certificats d'étalonnage des deux masses étalons.
- pour le flux laminaire et les caissons d'extraction : les spécifications des préfiltres G4, les spécifications du filtre absolu H14 et son certificat d'intégrité, le rapport de test de calcul de la vitesse de soufflage et le rapport de test de comptage particulaire.
- pour le local conditionnement à proprement parlé : le dossier constructeur et d'exploitation décrivant la structure et les différentes caractéristiques des composants du local.
- concernant les systèmes de commande : l'analyse fonctionnelle décrivant le processus de commande de l'enfûtage, le synoptique de l'installation ainsi que tous les schémas électriques.

L'intérêt de collecter cette documentation est de pouvoir démontrer la qualité des matériaux installés et de créer une base de données documentaire qui servira à l'entretien du local et permettra d'assurer sa pérennité. Cette étape permet également de vérifier la cohérence des équipements reçus avec la qualification de conception (QC).

Vérification en statique sur les équipements

En deuxième lieu, des vérifications en statique étaient à effectuer sur les équipements.

- Comme nous l'avons évoqué, l'aspect visuel et les caractéristiques des éléments composants le local sont des éléments à contrôler impérativement en vue de réduire les zones susceptibles de retenir des poussières ou autre source de contamination et de faciliter le nettoyage de ces surfaces.
- La conformité de l'installation des bras d'enfûtage aux spécifications et aux plans approuvés devait être contrôlée puisqu'ils assurent à eux seuls l'opération de remplissage.
- La salle de conditionnement étant munie d'un flux laminaire avec des préfiltres et un filtre HEPA, la présence de systèmes permettant le contrôle de la laminarité du flux d'air ainsi que la perte de charge du filtre absolu devait être vérifiée La seule cible à respecter étant d'obtenir une classe d'empoussièrement équivalente à ISO 8 pour cette salle blanche (classe non revendiquée). La difficulté est de déterminer ce qu'il faut réellement mettre en place pour assurer la qualité de l'air dans l'enceinte de la salle.
  - En effet, le salicylate de méthyle est certes un IPA mais destiné à entrer dans la composition de substances pharmaceutiques non stériles et non destinées à la voie parentérale donc il fallait certes être exigeant mais avoir conscience du contexte et des applications du produit.
  - Ainsi outre la vérification de la présence et du raccordement des différents éléments constitutifs du flux laminaire, la vérification de la présence d'un anémomètre à fil chaud et d'un manomètre différentiel en amont et en aval du filtre HEPA, a été intégrée.
  - Constituant un risque Qualité très élevé, l'installation et le raccordement du récepteur de charge ont été inclus aux tests ainsi que l'adéquation entre les caractéristiques de la balance et l'usage auquel elle était destinée. Afin de constater une éventuelle dérive de la précision de la balance, il s'avérait nécessaire de prévoir également la présence de masses étalons.
  - Non critique mais néanmoins important pour le bon déroulement des opérations de conditionnement, l'alimentation en électricité et en eau potable du local a été incluse.
  - Enfin, la vérification des différents éléments de robinetterie (vannes prise échantillon,…) ainsi que la vérification de la séparation des deux lignes de conditionnement et de leur identification ont été intégrés.

Plan de maintenance

Afin d'assurer la pérennité des installations et prévenir toutes dégradations, la planification de la maintenance préventive est à effectuer.

Pour cela un plan de maintenance est établi et défini pour chaque équipement, la nature et la périodicité des actions à réaliser ainsi qu'un responsable d'action. Le protocole de QI, doit mentionner la nécessité que les équipements soient suivis dans le plan de maintenance.

3.2.2.4 Rédaction du protocole de QO/QP

La stratégie établie, fut d'effectuer une qualification opérationnelle et une qualification de performance commune pour le conditionnement de salicylate de méthyle et cela en rédigeant un protocole unique et un rapport unique pour les deux. En effet, des tests en eau, c'est-à-dire en conditionnant des fûts avec de l'eau et non avec du produit, auraient pu être réalisés ; cependant au moment des tests, l'atelier était qualifié et il n'était plus possible d'introduire de l'eau dans le stockeur Pharma puisque la production de salicylate de méthyle grade Pharma avait commencé et que le stockeur n'était pas vide.

Grâce aux échanges avec les équipes et à l'analyse fonctionnelle du système d'enfûtage, les tests de vérification du fonctionnement général des deux pupitres de commande ont pu être rédigés. Le système de remplissage ayant été identifié comme présentant un risque inacceptable, il devait obligatoirement être inclus au protocole.

Le flux laminaire soufflant de l'air juste au-dessus des fûts lors du conditionnement, cela faisait preuve de bon sens de l'intégrer aux tests afin de vérifier qu'il fonctionnait conformément aux spécifications définies pour un flux d'air laminaire mais également qu'il ne contaminait pas le produit. Cela a nécessité l'intervention d'une société extérieure pour réaliser les tests visant à vérifier la laminarité du flux. En ce qui concerne l'impact contaminant du flux, il fallait prévoir la vérification de l'intégrité des joints autour de la grille de soufflage ainsi que du filtre absolu. De la même façon que pour le point précédent, l'intervention a été réalisée par une société extérieure.

Un point intéressant fut la réflexion que le service Qualité a eue avec l'automaticien concernant le logiciel d'édition des étiquettes. En effet, le but était de réduire au maximum les erreurs sur les étiquettes.

Ainsi un mini logiciel fut élaboré permettant de réduire le risque d'erreur au choix du grade et à la taille des fûts. Le numéro de lot est généré automatiquement en fonction de la date du jour et du grade sélectionné, et le nombre d'étiquettes est en lien avec le type de fûts. De même, afin d'empêcher l'édition de plusieurs étiquettes portant le même numéro de lot, nous avons échangé avec l'automaticien, sur les différentes combinaisons de numéros de lot possible en fonction du grade produit et de l'ordre du lot (premier de la journée, second…). Ainsi, même si l'impression se fait manuellement, elle possède un certain nombre de sécurité permettant de minimiser les risques d'erreur. Comme tout système informatisé réalisant des opérations pharmaceutiques, le mini-logiciel a dû être validé.

3.2.2.5 La réalisation de la qualification d'installation

La qualification d'installation se déroulant en statique il est possible d'effectuer de nombreuses vérifications tout au long de l'avancement des travaux et ainsi compléter au fur et à mesure les fiches de test.

C'est pourquoi en ce qui concerne la QI, les conclusions étaient connues avant le déroulement de la qualification.

Cependant ces dates ont permis de fixer une limite permettant de statuer sur la documentation attendue ainsi que sur les installations et ainsi relever les non-conformités et les intégrer au système de gestion des CAPA (Corrective Action Preventive Action).

Le rapport final de QI a ensuite été rédigé et a pour but de présenter les résultats des tests mis en œuvre et les non-conformités. Les rapports de qualification sont très souvent les seuls documents demandés lors des audits et inspections, c'est pourquoi ils doivent être clairs et complets.

3.2.2.6 La qualification opérationnelle et de performance

Vérification du fonctionnement général

La qualification de performance s'est déroulée sur deux jours puisque les deux types de conditionnement, en fûts de 50 litres et en fûts de 250 litres, étaient à qualifier. Ainsi lors de ces deux jours, l'ensemble du processus de remplissage des deux types de fûts a été déroulé. Les fiches de test étaient rédigées de façon à ce que les tests suivent le sens du flux, ainsi toutes les étapes ont été vérifiées, de l'édition des étiquettes et à la vérification de leur conformité, jusqu'au sertissage des scellés en fin de conditionnement.

Un focus a été fait sur le système de remplissage et sur sa capacité de remplir les fûts de façon reproductible et conforme en poids. En parallèle, a été effectuée la vérification de l'impression de tickets de pesée exploitables et possédant l'ensemble des données utiles à la traçabilité du lot conditionné.

Prélèvements et analyses

Une partie des fiches de test était également consacrée aux prélèvements et résultats d'analyses du produit et de l'air au sein du local.

Afin de démontrer que les tuyauteries et le bras d'enfûtage du salicylate de méthyle grade Pharma n'altéraient pas la qualité du produit, la prise d'échantillons a été directement réalisée dans les fûts, afin d'éliminer la contamination potentielle du produit par le bras d'enfûtage et par la vanne se situant à son extrémité. Des analyses physicochimiques et microbiologiques ont donc été réalisées sur l'échantillon prélevé, en conformité avec la Pharmacopée Européenne et avec des méthodes internes telles que décrites dans le CEP.

Parallèlement à cela, un laboratoire extérieur a été sollicité afin de réaliser d'une part des tests de comptage particulaires et d'autre part un contrôle microbiologique de l'air puisqu'il s'agissait de tests que nous ne pouvions effectuer en interne.

Les tests de comptage particulaire visaient à démontrer que le local de conditionnement atteignait la cible initiale, soit une classe d'empoussièrement équivalente à l'ISO 8. Les spécifications de la classe ISO 8 sont définies par la norme ISO 14644 -1 (21), comme décrit ci-dessous (*Tableau V*) :

Tailles de particules (µm)	**Particules/m^3**
0.5	35 200 000
1	8 320 000
5	293 000

Tableau V : Spécifications de la classe ISO 8

En ce qui concerne le contrôle microbiologique de l'air, il a été réalisé par impaction de 200 litres d'air sur une gélose avec comme spécifications, une concentration inférieure ou égale, en flore bactérienne et fongique, à 100 UFC/m^3

Caisson soufflant

La vérification de la laminarité du flux c'est-à-dire la présence d'un flux d'air unidirectionnel possédant une vitesse régulière et donc sans turbulence, s'effectue par différents points de mesure à 20 cm en dessous du plan filtrant (21). La vitesse moyenne de l'air est généralement choisie entre 0.30 et 0.60 m/s, de plus, la carte des vitesses doit présenter des valeurs qui se maintiennent dans un intervalle de ± 20 % autour de la valeur moyenne (21). Ainsi des mesures de la vitesse ont été effectuées par une société extérieure afin de vérifier que le flux d'air était conforme aux spécifications en vigueur et que le flux laminaire était réglé correctement.

3.2.2.7 Conclusion de la qualification

Au cours des tests visant à vérifier le fonctionnement général du système de remplissage et des équipements associés, certaines non-conformités ont été relevées. Toutes ont pu être clôturées ou suivies dans le système des CAPA. Des modifications ont dû être effectuées par l'automaticien en cours de qualification et ont été tracées dans le rapport de qualification.

En ce qui concerne les conclusions des prélèvements et analyses effectuées les résultats ont été conformes aux spécifications.

En effet, les résultats d'analyses de l'échantillon prélevé ont démontré que les installations n'altéraient pas la qualité du salicylate de méthyle lors du conditionnement.

Les différentes analyses de l'air ont démontré que la classe d'empoussièrement ISO 8 était atteinte en différents points du local et une classe d'empoussièrement ISO 6 sous le flux. Les analyses microbiologiques ont quant à elles prouvées que les flores bactériennes et fongiques étaient en deçà de 100 UFC/m^3 et que le flux laminaire ne rejetait pas de micro-organismes dans l'enceinte du local et ainsi ne contaminait pas le produit.

Les résultats des mesures de vitesses ont également été concluants puisque aucune des huit mesures ne s'écartait de ± 20% de la vitesse moyenne à savoir, 0,57 m/s.

Au vu des résultats précédents, la qualification a été jugée complète et le démarrage « en production » a été autorisé une fois les rapports rédigés et signés.

3.2.3 Le processus de qualification par les clients

La qualification de l'atelier et de la zone de conditionnement accomplie, l'entreprise a pu commercialiser le salicylate de méthyle grade Pharma fabriqué à Roussillon et ainsi approvisionner ses clients. Nous observons deux types de clients, les nouveaux clients, démarchés par les chefs de produit lors du lancement de Salsa et les clients du site de Saint-Fons et qui doivent gérer ce changement de fournisseur dans leur système Qualité. Quel que soit la nature du client, tous doivent appliquer la réglementation demandant au fabricants de médicaments que des dispositions soient prises pour s'assurer que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières soient corrects, et que la sélection et le suivi des fournisseurs soient effectués (20).

La livraison de salicylate de méthyle de Roussillon a été permise seulement pour les clients ayant déjà qualifié ce produit au sein de leur atelier.

En effet, les clients étant en partie des industries pharmaceutiques, et à ce titre soumises aux BPF, elles se doivent de respecter des procédures de qualification de leurs fournisseurs. Les procédures sont variables selon les industries et cela peut prendre selon les clients de quelques semaines à plusieurs mois. C'est pourquoi dès que la qualification de la synthèse de salicylate de méthyle a été achevée, des échantillons de 250 ml de lots consécutifs et/ou non consécutifs ont été envoyés aux clients. Ces échantillons vont permettre aux clients d'analyser la qualité et la pureté du produit issu du nouvel atelier et confirmer, sur la base d'analyses physico-chimiques, que la matière première répond à leurs propres spécifications.

Les clients les plus exigeants ont souhaité que trois lots de fûts de salicylate de méthyle leur soient envoyés, une fois la zone de conditionnement qualifiée. Ces clients, au-delà de la qualification du produit, ont souhaité revalider leur process de fabrication avec le produit fabriqué à Roussillon et c'est pourquoi ils avaient besoin de volumes plus importants.

Le choix de la procédure de qualification des clients repose sur la sensibilité du produit qu'ils fabriquent et ainsi du résultat de l'analyse de risques effectuée dans le cadre de la gestion du changement de site de fabrication mais est également fondé sur l'expérience qu'ils ont de leur procédé de fabrication.

3.3 Les études de stabilité

3.3.1 Généralités et ligne directrice

La durée de vie d'une substance active, au même titre que celle des médicaments, est déterminée grâce à la conduite d'études de stabilité. Sous l'influence des conditions environnementales auxquelles elle est exposée, la qualité d'une substance active est susceptible de subir des variations au fil du temps. En effet, la lumière, l'humidité ou encore la température sont autant de paramètres pouvant induire une dégradation accélérée du principe actif. Les études de stabilité ont donc pour objectif de suivre l'évolution des spécifications d'une substance à travers le temps, en simulant les conditions auxquelles elle pourrait être exposée. Cependant, la durée et les conditions des études de stabilité sont adaptées aux régions dans lesquelles le produit est amené à être utilisé. En effet, l'ICHQ1 *Stability* et plus précisément l'ICH Q1F *Stability Testing of New Drug Substances and Products* (26) est la ligne directrice régissant les conditions de stabilités des principes actifs et des médicaments.

Elle subdivise le globe en quatre zones climatiques, définies de la façon suivante :

- zone I : climat tempéré
- zone II : climats subtropical et méditerranéen
- zone III : climat chaud et sec
- zone IV : climat chaud et humide

En se basant sur les relevés météorologiques, l'ICHQ1 (26) a attribué des températures et une hygrométrie de référence à chacune de ces zones. Les études de stabilité doivent donc être adaptées en fonction de la zone dans laquelle la substance active est commercialisée.
Révisé en 2003, l'ICH Q1A traite principalement des zones I et II puisque son périmètre se limite aux trois grandes régions, Europe, Japon et Etats-Unis, cependant il a été établi que les informations y figurant pouvaient également s'appliquer dans les pays classés zone III ou IV.

En 2006, sont parus deux nouveaux textes, une nouvelle ligne directrice, l'ICH Q1F (27), ainsi qu'une annexe publiée par de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces deux textes viennent compléter la ligne directrice originale (ICHQ1A) en apportant des recommandations concernant les conditions de stabilité à satisfaire lors d'une demande d'homologation dans les pays des zones III et IV.

Le salicylate de méthyle grade Pharma étant un principe actif pharmaceutique, des études de stabilité ont été menées comme nous le développons ci-dessous.

3.3.2 Les études de stabilité menées sur le salicylate de méthyle de Salsa

Il faut distinguer deux types d'études de stabilité, les études effectuées avant la commercialisation d'une nouvelle substance et celles effectuées incluses dans le programme de contrôle continu de la stabilité d'une substance commercialisée, appelées également "stabilité on-going".

Dans le cas du salicylate de méthyle, il n'était pas nécessaire d'effectuer des études de stabilité avant sa commercialisation par le site de Roussillon puisque ces études avaient été menées au préalable avant sa fabrication par le site de Saint-Fons. En effet, les études de stabilité avant commercialisation ont pour intérêt de déterminer le profil de dégradation de la molécule au fil du temps afin de mettre en place des méthodes analytiques pour les détecter mais aussi déterminer une date de recontrôle et des conditions de stockage adéquates.

D'après la partie 11.53 des BPF (20), "les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle".

Sur la base des études de stabilité menées auparavant, la date de recontrôle du salicylate de méthyle a été fixée à cinq ans ; cependant les études de stabilité sur le site de Roussillon ont été démarrées à partir des trois lots de qualification de l'atelier Salsa afin de couvrir les premiers lots commercialisés.

Afin de mimer les conditions réelles de stockage, les échantillons prélevés pour les stabilités doivent être conditionnés dans des contenants simulant le contenant dans lequel la substance est commercialisée. Le salicylate de méthyle étant conditionné dans des fûts en métal et des fûts en plastique, des éprouvettes (bandelettes) de plastique et de métal ont été conçues, par le fournisseur, dans les mêmes matériaux que ceux-ci.

Parallèlement plusieurs échantillons de 125 ml de salicylate de méthyle ont été prélevés dans des flacons en verre blanc fermés et dans lesquels une éprouvette soit métal soit plastique a été introduite. La mise en contact du produit et de l'éprouvette reproduit ainsi les conditions de stockage de la substance.

Les trois lots de qualification ont ensuite été mis en stabilité dans les conditions détaillées ci dessous (*Tableau VI*) :

Types d'études	Conditions de stockage	Prélèvements
Long terme	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 et 72 mois
Accélérées	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	0, 3, 6 mois

Tableau VI : Conditions des études de stabilité

A savoir que le choix de mettre en stabilité les trois premiers lots de qualification est une initiative prise par l'industriel mais réglementairement cela n'était pas imposé puisque que le procédé de fabrication restait inchangé, de même que les articles de conditionnement. Les conditions et les durées de stockage doivent être suffisantes pour couvrir le stockage, l'expédition et les utilisations ultérieures. Ainsi la durée des analyses de stabilité s'étend de trois mois à six ans afin d'aller au-delà de la date de recontrôle, soit cinq ans.

Puis comme stipulé dans la partie 11.54 des BPF, (20) au moins un lot de salicylate de méthyle par an est ajouté au programme de stabilité on-going. Ce lot annuel est stocké en conditions normales et à long terme, et les prélèvements sont effectués à une fréquence similaire pour les lots de qualification.

4. La formation des collaborateurs aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF stipulent que « des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés", ainsi qu'une formation aux principes des BPF." (20)

En effet, comme le mentionne les BPF il est nécessaire que les employés bénéficient d'une formation aux BPF et que cette formation soit renouvelée périodiquement. Lors du rachat des sociétés par l'entreprise sur laquelle ce travail est fondé, une formation initiale aux employés des deux usines françaises et du siège a dû être délivrée. Ce premier module était alors assez global et avait pour objectif de présenter les objectifs et les règles clés énoncées, chapitre par chapitre, dans les BPF. Ainsi toute l'entreprise a alors reçu la formation de base pour travailler dans un environnement ayant des contraintes pharmaceutiques.

La construction du nouvel atelier à Roussillon a donné lieu à un deuxième module de formation aux BPF, destiné uniquement aux équipes ayant à travailler au sein de l'atelier Salsa. Afin de réussir à former toutes les équipes plusieurs sessions ont été organisées en collaboration avec le service Fabrication. L'objectif de cette formation était de former les équipes aux nouvelles activités qu'ils avaient à réaliser et qui avaient un impact Qualité. La formation s'est déroulée en deux temps puisqu'elle comportait une partie pratique et une partie théorique.

La pratique a été supervisée par le laboratoire de la plateforme puisqu'il s'agissait de former les équipes à l'utilisation des équipements présents au sein du laboratoire d'autocontrôle (chromatographie en phase gazeuse, Karl Fisher,…). Puis la deuxième partie s'est déroulée en salle avec le service Qualité.

Ainsi, la formation fut axée sur les points suivants :

- la nature des échantillons analysés en IPC (ou analyse des en-cours),
- la présentation et la marche à suivre pour compléter les dossiers de lot de synthèse à partir des données éditées par le système de pilotage,
- la présentation des nouvelles procédures générées dans l'élan de la construction de l'atelier,
- et enfin par une présentation des différents types de conditionnement et de la signification des étiquettes.

Ces formations sont également des moments d'échange avec les équipes puisque cela leur permet de communiquer leurs ressentis concernant le projet Salsa et les nouvelles activités auxquelles ils vont devoir participer.

5. La logistique

5.1 Intégration du nouvel atelier au système de gestion informatisé

Comme de nombreuses entreprises, l'entreprise sur laquelle ce document est fondé possède un logiciel de gestion informatique des différentes ressources de l'entreprise. Ce logiciel permet de standardiser les informations au sein de l'entreprise et de piloter les activités. Avec la construction du nouvel atelier et l'arrêt de la sous-traitance, de nouveaux flux se sont ajoutés afin de gérer toutes les activités nécessaires au bon déroulement de l'atelier.

Ainsi de l'approvisionnement en matières premières de l'atelier jusqu'à l'expédition du produit fini, tous les services ont dû prendre en compte le nouvel atelier.

Les paragraphes ci-dessous offrent un aperçu, pour les cinq services clés, des activités qu'il a fallu paramétrer afin d'assurer la gestion du nouvel atelier Salsa au sein de l'organisation.

5.1.1 Le service Achat/Approvisionnement

Les tâches qui ont concernées le service Achat ont principalement été les suivantes :

- la création des données de bases pour chaque article acheté : c'est à dire les données intrinsèques aux articles achetés (articles de conditionnement ...), leurs spécificités.
- la création des spécifications d'achats des articles de conditionnement ou des matières premières : comme par exemple, les fournisseurs, les quantités achetées etc.
- le flux de réception des matières premières dans le système.
- la gestion des stocks et des inventaires.

5.1.2 Le service Production

Pour le bon fonctionnement de l'atelier de fabrication, les activités suivantes ont été paramétrées :

- la création des recettes de fabrication pour chaque grade
- la génération des ordres de fabrication : ils sont la liste de tous les éléments consommables requis pour la fabrication d'un produit donné.
- la confirmation de la production du produit vrac fabriqué (soit avant conditionnement).
- la gestion du produit fini.

5.1.3 Le service Maintenance

La maintenance préventive est cruciale pour le bon fonctionnement du parc d'équipements d'un atelier c'est pourquoi elle doit planifiée et gérée dans le système de gestion et doit inclure *a minima* :

- la gestion des demandes de travaux : qui sont les demandes d'interventions effectuées par la Production par exemple.
- la gestion des spécifications d'achat : la maintenance comme tout autre service possède des spécifications pour les consommables qu'ils achètent. Par exemple, les joints devront être de qualité alimentaire, les équipements en contact avec le produit, en inox 316L.

5.1.4 Le Contrôle Qualité

Le Contrôle Qualité est en charge de l'analyse des produits finis en vue de leur libération. Le laboratoire auquel sont sous-traitées les analyses, a dû bénéficier d'un accès au logiciel de l'entreprise afin de communiquer les résultats d'analyse au service Qualité, qui est en charge de libérer les lots.

Ainsi ont été intégrées :

- la création des gammes d'analyse des matières premières, du vrac et des produits finis: les gammes d'analyse sont l'ensemble des analyses à effectuer sur un produit, avec pour chaque analyse, les méthodes à utiliser et les spécifications à respecter.
- la transposition des méthodes d'analyse à intégrer dans les gammes d'analyse de chaque article.
- la création dans le système, des différents articles à analyser, soit l'association du grade du produit, d'un type de conditionnement et des analyses spécifiques à réaliser sur ce produit.
- la configuration des certificats d'analyse : ils sont la preuve documentée que le produit analysé est conforme aux spécifications attendues. Leur structure est susceptible de varier en fonction des produits et des clients.

5.1.5 Le service Logistique

Le service logistique gère l'expédition des produits libérés ainsi que des échantillons. Pour cela il doit avoir accès au stock détaillé et au statut des produits afin de pouvoir les affecter à des livraisons. Les principales transactions qui ont dû être paramétrées sont les suivantes :

- la gestion des prélèvements de stocks.
- la création des bons d'expédition.
- la gestion des spécifications clients concernant la livraison.
- la gestion du flux de retour produit par les clients.

L'intégration d'une nouvelle activité est donc à prendre en compte dans la gestion informatisée des différents flux de l'entreprise. Le descriptif ci-dessus, donne un aperçu de la complexité de la configuration d'un tel système puisque les flux sont tous imbriqués et qui par un effet cascade conditionnent le bon fonctionnement de l'ensemble d'une organisation.

5.2 Les étiquettes produit

Les étiquettes produit permettent l'indentification d'une substance par toute personne externe ou interne à l'entreprise, à tout moment de son cycle de vie et permettent ainsi d'éviter les risques de confusion. Parce qu'elles sont un des articles de conditionnement les plus important, elles doivent comporter des informations obligatoires. Les BPF stipulent que "lorsque l'intermédiaire ou la substance active est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, le nom et l'adresse du fabricant, la quantité par contenant, les conditions spéciales de transport, et toutes les exigences réglementaires particulières doivent également figurer sur l'étiquette. [...] Pour les intermédiaires et les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse." (20)

Les étiquettes d'identification du salicylate de méthyle sont apposée directement sur le conditionnement primaire soit les fûts ou sur les IBC. Le modèle d'étiquettes produit a été conservé durant le transfert, et synthétisent les informations suivantes :

- le logo et l'adresse du fabricant,
- le nom du produit,
- le nom de la pharmacopée à laquelle il satisfait,
- la précision qu'il s'agit d'une substance synthétique afin de satisfaire l'exigence USP,
- le pays de fabrication,
- le numéro de lot,
- la date de recontrôle (=date de fabrication + cinq ans),
- le poids net,
- le numéro du conditionnement au sein du lot.

Les seuls changements qui ont été apportés lors du transfert sont, la modification du logo de l'entreprise ainsi que de l'adresse du site de fabrication, le modèle et les autres informations ont quant à eux, été conservés.

5.3 L'échantillothèque

Selon les BPF §11.7, "des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue.

Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant. L'échantillon de réserve doit être stocké dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes." (20)

Afin de satisfaire à ces exigences, un local échantillothèque permettant d'abriter les échantillons de salicylate de méthyle a dû être créé au sein du magasin de stockage du salicylate de méthyle. Ce local dont l'entrée est restreinte par la présence d'un digicode, est composé d'étagères destinées à supporter les échantillons de produit. Un registre a été également créé afin de notifier les entrées et sorties des échantillons. Le temps de rétention au sein de l'échantillothèque a été défini à huit ans conformément aux BPF (date de recontrôle à cinq ans plus trois ans).

Les premiers échantillons incorporés ont été ceux des premiers lots de qualification de l'atelier puisque qu'il s'agit des premiers lots fabriqués et conditionnés.

L'enregistrement des conditions de température et d'hygrométrie dans l'échantillothèque sera abordé dans la partie §5.4.

5.4 Le stockage du salicylate de méthyle

Comme nous l'avons abordé précédemment, afin d'héberger l'atelier de conditionnement et le magasin de salicylate de méthyle, un bâtiment a été assaini et rénové lors du transfert. Le magasin dont l'accès est réglementé par un digicode, accueille différents grades de salicylate de méthyle même s'il ne comporte pas de zone spécifiquement dédiée au grade Pharma. La maîtrise du stock de produits est gérée informatiquement et chaque produit possède un statut qui autorise ou non son expédition. Une fois les quantités libérées informatiquement, les magasiniers préparent la commande en recherchant les palettes du lot concerné dans leurs emplacements. Afin d'éviter toute confusion, les étiquettes du grade pharmaceutique portent une couleur distincte de celle des autres grades, et les commandes préparées sont systématiquement double vérifiées par une tierce personne.

Conformément au paragraphe §10 des BPF les substances actives doivent être entreposées dans des conditions appropriées de température et d'humidité. Ces conditions doivent être enregistrées afin de maitriser la qualité du produit stocké.

Pour cela des enregistreurs de température et d'hygrométrie ont été disposés dans le magasin de stockage du salicylate de méthyle ainsi que dans l'échantillothèque. Ces appareils enregistrent un point toutes les heures et les données sont exploitées une fois par mois. Cette exploitation des données, permet de contrôler que la température au sein des locaux de stockage n'a pas excédé 40°C pendant plus d'une semaine et que l'humidité relative ponctuelle n'a pas dépassé 80% pendant plus d'une semaine également. Ils sont disposés aux endroits les plus critiques thermiquement afin de se positionner dans le pire cas pour le produit. Le magasin de stockage du salicylate de méthyle dispose alors de deux appareils au niveau des derniers racks, là où la température est la plus élevée.

Ainsi en cas de dépassement de ces seuils, une fiche d'incident peut être ouverte afin de statuer sur le devenir du produit au regard du risque que présentent ces conditions sur sa qualité.

Afin d'empêcher la présence de nuisibles tels que les insectes et les rongeurs, des systèmes de sanitation (insectocuteurs...) ont été mis en place au sein du magasin et leur exploitation a été sous-traitée à une entreprise extérieure.

La propreté du magasin de stockage, au même titre que l'échantillothèque, doit être maintenue afin que les produits conservent un aspect visuel propre et qu'il n'ait pas un aspect répulsif pour le client. Ainsi des contrats de nettoyage ont été passés avec des sociétés extérieures.

La réalisation de ces nettoyages est suivie *via* des cahiers de route qui sont renseignés par les personnes réalisant le nettoyage et qui sont ensuite vérifiées par le service Qualité.

3. Les inspections des agences réglementaires de santé

Les autorités compétentes, comme l'ANSM délivrent depuis environ dix ans des certificats BPF à l'issue des inspections qu'elles réalisent sur site. Ces inspections ont pour objectif de veiller au respect de la réglementation en vigueur soit les BPF ou Good Manufacturing Practices (GMP). Ces inspections sont en générale planifiées par l'ANSM et l'U.S. FDA et les dates sont communiquées au site au préalable. Même si cela n'est pas fréquent des inspections inopinées peuvent être réalisées par les autorités dans ce cas le site ne bénéficie d'aucun délai pour préparer l'inspection.

Les certificats BPF/GMP ayant une durée de validité de trois ans, les autorités sont susceptibles d'inspecter les sites tous les deux à trois ans en moyenne, selon les facteurs de risque des sites.

S'il arrive parfois que deux agences s'associent pour mener une inspection, il est toutefois plus courant que chaque agence vienne inspecter les sites fabricant des substances actives et médicaments sur leur territoire.

Avant 2014, les inspections de l'ANSM concernant les principes actifs, émanaient d'une demande des fabricants, dans le cas contraire les autorités ne venaient pas inspecter les sites. Actuellement ce n'est plus le cas puisque l'ANSM peut effectuer des inspections inopinées ou planifiée. Il est cependant toujours possible pour les fabricants de faire appel à l'agence volontairement.

En ce qui concerne le site de Roussillon, le dernier certificat BPF avait été délivré en 2009 pour l'acide salicylique, ainsi en 2013 le certificat était caduc. La responsable Qualité/Réglementaire a donc fait appel à l'ANSM afin de planifier leur venue à Roussillon. C'est ainsi que deux inspecteurs de l'ANSM sont venus sur le site fin mars 2013 pour une inspection d'une durée de trois jours.

L'inspection a débuté par une réunion d'ouverture durant laquelle les inspecteurs ont annoncé le programme des trois jours d'inspection et chacun des participants s'est présenté. La société a ensuite été présentée et plus particulièrement l'usine de Roussillon. Une visite de l'usine a ensuite été effectuée au cours de laquelle les inspecteurs ont pu approfondir les points qu'ils jugeaient nécessaires ou sensibles sur le plan Qualité.

Le deuxième jour s'est déroulé en salle, les inspecteurs ont demandé à consulter un certain nombre de documents (les dossiers de lot, les dossiers de qualification...) et à vérifier certains processus en particulier celui de gestion des réclamations clients.

Le troisième jour s'est déroulé au laboratoire d'analyse, les études de stabilité ont été étudiées ainsi que les méthodes d'analyses chromatographiques.

L'inspection s'est achevée le troisième jour par la réunion de clôture et la restitution des écarts constatés et le rapport fut quant à lui envoyé un mois après. A la réception du rapport, le site doit répondre point par point aux écarts sous quinze jours. Le plan d'action ayant satisfait aux exigences de l'agence, le certificat BPF a été renouvelé en incluant la nouvelle substance en plus de celle déjà couverte auparavant.

En Juin 2014, une autre agence, l'U.S. FDA, est venue inspecter l'atelier de fabrication du salicylate de méthyle. En effet, les inspections de l'U.S. FDA ont lieu environ tous les deux ans sur des produits expédiés sur le territoire américain.

Le salicylate de méthyle étant une substance active commercialisée en quantités importantes aux Etats-Unis, il était légitime que l'agence de santé américaine vienne inspecter le site suite à cette nouvelle activité.

Le déroulement est identique à celui d'une inspection orchestrée par l'ANSM cependant l'issue n'est pas la même. En effet, l'ANSM a tout pouvoir sur les sites pharmaceutiques français puisqu'elle peut statuer sur la fermeture d'un site quand cela s'impose.

L'U.S. FDA quant à elle n'a pas le pouvoir de fermer un site français ou européen cependant elle peut interdire la commercialisation d'une substance sur le sol américain, si elle juge que les activités ne sont pas conformes à l'ICH Q7. Les répercussions économiques occasionnées par la fermeture d'un site ou une interdiction d'importer seraient alors fortement préjudiciables pour la société.

A l'issue de cette inspection, le site a reçu une "Acceptance Letter" ou lettre d'approbation, autorisant le site à commercialiser le produit aux Etats-Unis.

QUATRIÈME PARTIE : LA STRATÉGIE COMMERCIALE

Le transfert d'un atelier de fabrication d'un principe actif est un changement qui se prépare et s'anticipe afin de minimiser l'impact sur les clients et les accompagner tout au long de la période de transition. La construction d'un nouvel atelier en France et en Europe, est également un argument commercial fort pour une entreprise et un atout pour prospecter et conquérir de nouveaux clients.

Ainsi nous développerons dans cette quatrième partie la facette commerciale du transfert.

1. Approche commerciale de la transition

Un transfert d'atelier est un changement qui a un impact sur une entreprise mais également sur ses clients. En effet, les clients d'une entreprise fabriquant des principes actifs pharmaceutiques étant majoritairement des industries pharmaceutiques, elles sont soumises aux BPF et se doivent de respecter des procédures de gestion des modifications et de qualification de leurs fournisseurs. Les procédures de qualification sont variables selon les industries et cela peut prendre selon les clients de quelques semaines à plusieurs mois.

Outre ces procédures, une transition de site de fabrication peut générer chez les clients la crainte de connaitre des perturbations d'approvisionnement en produit. C'est pour cela que les clients ont été informés un peu plus d'un an avant la fermeture définitive de l'atelier de Saint-Fons. Il était impératif de les informer au plus tôt et que l'entreprise s'engage à les accompagner pendant la période de transition afin qu'ils voient en l'entreprise un partenaire solide et fiable.

A cette occasion, les clients ont été invités, dès le début du projet, à communiquer leurs futurs besoins en produit pour la qualification du nouvel atelier et pour ainsi permettre à l'entreprise de prévoir le stock nécessaire d'ancien produit à leur mettre à disposition durant leur phase d'homologation. L'objectif était de pouvoir tenir les délais imposés par la fermeture programmée, sans qu'aucun client ne se trouve affecté par un manque de produit. L'avancée des qualifications chez chacun d'entre eux a été suivie de près, afin de définir au mieux les allocations produit et assurer une couverture optimale des besoins, tout cela en s'assurant d'avoir le moins de produit possible en stock le jour de la fermeture de l'atelier.

Dès le démarrage de l'atelier de Roussillon, les premiers échantillons de produit, des flacons ou des fûts, ont alors été expédiés pour que la qualification par les clients puisse débuter rapidement.

Afin de présenter le projet et les engagements pris par l'entreprise, une brochure commerciale a été élaborée afin d'assurer une communication claire et solide sur la démarche suivie et l'objectif de l'entreprise de s'inscrire comme un acteur incontournable sur le marché du salicylate de méthyle. Cette brochure a été envoyée aux clients impactés mais également aux futurs clients potentiels afin de promouvoir auprès d'eux ce nouvel atelier.

Au final, aucun client n'a manqué de produit pendant la période de transition. Pendant toute cette période, des comités de pilotage mensuels ont été tenus afin de réunir les représentants de chaque fonction impliquée dans ce changement ainsi que la direction. Ces comités ont permis d'échanger sur l'avancée du projet, les difficultés rencontrées, envisager les solutions à mettre en œuvre afin que chacun ait le même niveau d'information et que l'équipe soit réactive face aux impondérables.

Ce nouvel atelier a permis de gagner de nouveaux marchés et de conquérir des clients plus exigeants dans le domaine pharmaceutique et alimentaire.

2. Les Audits Qualité

Les audits Qualité ont pour objectif d'évaluer le système qualité d'une organisation, en procédant à une revue des activités pharmaceutiques sur la base de référentiels qualité. Les audits qualité peuvent être soit externes c'est-à-dire réalisés par un client de l'entreprise ou par une société extérieure, soit internes, autrement dit réalisés par l'entreprise elle-même.

Nous traiterons dans le cadre du transfert d'atelier, uniquement des audits externes réalisés par ou pour le compte des clients de l'atelier de fabrication de salicylate de méthyle.

Les BPF notamment, évoquent la nécessité pour un fabricant de médicaments, de se fournir en matières premières qu'auprès de fournisseurs agréés, répondant aux spécifications préalablement définies et dont les activités sont périodiquement contrôlées. Le salicylate de méthyle étant une matière première entrant dans la composition de nombreuses spécialités, les clients du fabricant se doivent d'auditer régulièrement leur fournisseur soit physiquement soit *via* un formulaire d'audit permettant de s'affranchir d'une visite sur le site (cf. partie 3.). Ceci est stipulé dans l'annexe 16 de la partie I des BPF.

Dans le cadre du transfert, ouvrir les portes de l'atelier lors des audits constituait une occasion de présenter un atelier flambant neuf, répondant à des exigences Qualité et environnementales plus strictes que l'ancien atelier et ainsi promouvoir auprès des clients le nouveau site de fabrication.

Les audits peuvent être soient réalisés par les clients eux-mêmes, soit par un organisme d'audit agrée et indépendant comme nous le présentons ci-dessous.

2.1 L'audit client

Les audits Qualité clients visent à vérifier que les opérations et les activités effectuées par les fournisseurs, se déroulent en conformité avec le ou les référentiels Qualité revendiqués. Contrairement aux inspections, les audits reposent sur la participation volontaire de la partie auditée et l'enjeu pour le site audité est davantage commercial que réglementaire. En effet, l'objectif pour le site audité est de donner confiance au client et de le fidéliser en démontrant sa conformité vis-à-vis de la réglementation. C'est également l'opportunité pour un fournisseur ou un sous-traitant d'améliorer son système Qualité et de se remettre en question au fil du temps en bénéficiant de regards extérieurs.

Le déroulement des audits est assez semblable à celui d'une inspection même si leur durée est souvent plus courte et qu'ils peuvent être plus ciblés que les inspections.

Les audits se déroulent généralement de la façon suivante :

- Planification de l'audit et détermination d'un plan d'audit par l'auditeur.
- Envoi du plan d'audit à l'audité et si besoin demande de documents au préalable (liste des procédures...).
- Réunion d'ouverture avec présentation de l'entreprise à l'auditeur.
- Audit : visite du site et revue de documents.
- Réunion de clôture avec présentations des écarts éventuels.
- Envoi du rapport d'audit à l'audité.
- Réponse avec à l'appui, un plan d'action répondant aux écarts relevés par l'auditeur.

Même si l'audité n'a aucune obligation réglementaire de mettre en place des actions afin de corriger les écarts notifiés, les audités répondent toujours par des actions afin de pérenniser la collaboration client/fournisseur. Parfois il arrive que pour certaine action, un justificatif suffise à s'affranchir d'une action compte tenu de l'absence de risque que présente l'écart notifié.

2.2 Audit tierce partie

L'audit tierce partie consiste pour une entreprise à faire évaluer la conformité de son système Qualité par un organisme indépendant et agréé dans le domaine d'activité concerné.

Dans le cas du démarrage de l'atelier de fabrication de salicylate de méthyle, un sondage a été effectué auprès de tous les clients afin de savoir si un audit s'avérait nécessaire pour qualifier le nouveau site de fabrication.

La majorité des clients étant des industries pharmaceutiques et agroalimentaires nécessitant un audit de qualification, il n'était pas possible pour le site d'accueillir tous les clients pour des audits Ainsi la stratégie fut de présélectionner trois organismes d'audit indépendants. La liste de ces organismes a été communiquée aux clients qui devaient se rapprocher de l'organisme de leur choix afin de communiquer leurs exigences spécifiques et sur quel référentiel (ICHQ7 ou HACCP) devait s'appuyer l'audit. Une fois ces éléments communiqués par tous les clients, les trois organismes ont pu conduire les audits selon les besoins des clients.

De la même façon que les audits clients, à la suite des audits des rapports faisant état des écarts notifiés ont été rédigés et envoyés au site. Le site a dû, lorsqu'il était nécessaire, répondre à ces rapports par l'intermédiaire de plans d'actions. Selon les contrats, les rapports ont été vendus par les organismes aux clients, ceci pour préserver l'indépendance financière entre auditeur et audité

3. Auto-questionnaire Qualité

Les audits dans la majorité des cas sont des audits "physiques", ils nécessitent la venue de l'auditeur sur le site à auditer. Dans certains cas, comme évoqué précédemment, il est possible de s'affranchir d'une visite sur site, en envoyant un formulaire d'audit au site à auditer. Les points sur lesquels le client désire des précisions sont formulés sous forme de questions auxquelles l'audité s'engage à répondre avec le plus de transparence possible.

Dans le cadre du transfert, la majorité des clients souhaitait réaliser un audit physique sur le nouveau site, cependant un certain nombre de clients ont également envoyé des formulaires d'audit sous format papier. De plus, les audits que nous évoquons dans ce document sont essentiellement des audits Qualité, cependant de nombreuses questions relatives à d'autres domaines tels que les affaires réglementaires, la sécurité, l'organisation etc. ont été envoyées au site.

Ainsi compte tenu de l'afflux de formulaires reçus, l'entreprise a réalisé un auto-questionnaire compilant les réponses aux questions les plus fréquentes et non confidentielles, reçues de la part des clients.

Un document d'environ cinquante pages a ainsi été réalisé et envoyé sur demande, aux clients. Certaines informations étant susceptible d'évoluer avec le temps, l'auto-questionnaire a été inclus dans le système documentaire afin d'être géré en tant que document Qualité.

Les clients pour lesquels un audit physique n'était pas requis, ont alors pu se baser sur ce document pour qualifier le nouvel atelier de fabrication du salicylate de méthyle.

4. Mise à jour des accords Qualité

4.1 Définition

Un accord Qualité est un document légal, mutuellement négocié entre le service Qualité d'un fabricant de principes actifs pharmaceutiques et son client ou ses sous-traitants. Un accord Qualité a pour objectif de définir les responsabilités Qualité et réglementaires de chacune des parties, concernant la fabrication et l'expédition de principes actifs de qualité et cela en se basant sur les procédures Qualité des deux parties (28).

Un accord Qualité est, pour un client, un élément majeur faisant partie intégrante de la qualification d'un fournisseur de principe actif, cependant cela ne se substitue pas à la qualification par le fournisseur de ses différents procédés. De même, ce document n'est pas une alternative à l'audit fournisseur ou du sous-traitant, qui lui seul, permettra de comprendre et d'évaluer sur le terrain, la qualité des procédés mis en œuvre.

La société a proposé de manière préférentielle ce type d'accord à ses clients, compte tenu du nombre d'accord à traiter. Ce modèle de document émanant d'une organisation reconnue, il a été accepté dans la plupart des cas par les clients.

4.2 La trame d'un accord Qualité

Le comité des principes actifs pharmaceutiques, l'APIC pour *Active Pharmaceutical Ingredients Committee* en anglais, a constaté au fil des années, qu'un temps considérable et d'importantes ressources étaient nécessaires dans les différents processus de revue des accords Qualité entre le fournisseur et son client. En effet, cette inertie dans l'approbation des accords Qualité résulte de l'absence de trame standard régissant leur composition, c'est pourquoi l'APIC a initié des groupes de discussion afin d'élaborer une trame permettant aux entreprises d'avoir une base de travail solide.

En 2009, ces groupes de travail ont aboutis à une ligne directrice et à une proposition de trame pour les accords Qualité. Deux trames sont proposées selon que le principe actif soit exclusivement produit par un seul fournisseur ou qu'il soit tombé dans le domaine public.

Le salicylate de méthyle étant un principe actif dont la fabrication est tombée dans le domaine public, la trame se compose des grandes parties ci-dessous :

- Introduction et présentation des parties concernées par l'accord.
- Les produits couverts par l'accord.
- Les sites concernés.
- Les définitions et abréviations.
- Une section "conformité" regroupant les responsabilités de chacune des parties concernant la gestion des activités comme par exemple la fourniture et la complétude des certificats d'analyse, la gestion des modifications, la réalisation d'audits, les conditions de rétention des documents et des échantillons, les réclamations, les spécifications des produits etc.
- Les dispositions générales et les clauses.
- Les signataires de l'accord.
- Les contacts qualité

4.3 La mise à jour des accords Qualité suite au transfert

Nous l'avons cité précédemment, les accords Qualité définissent les responsabilités qui lient le service Qualité d'un fournisseur et son client. Avant le transfert de l'atelier, l'activité de fabrication du salicylate de méthyle était sous-traitée à une entreprise présente à Saint-Fons. L'arrêt de la sous-traitance et le transfert vers le site de Roussillon a donc remis en cause les accords Qualité existant entre les clients et l'entreprise. Ainsi suite à cela les clients ont demandé à ce que des amendements soient apportés aux accords existants. Le service Réglementaire a dû travailler avec ses clients et ses sous-traitants sur la mise à jour des accords Qualité traitant soit uniquement du salicylate de méthyle, soit d'autres produits concernés par l'accord. A savoir que le service Réglementaire collabore dans la plupart des cas avec un juriste d'entreprise afin de faire respecter ses droits face aux lois en vigueur.

L'arrêt de la sous-traitance a permis de simplifier les relations avec les clients puisque l'entreprise allait gérer tout le processus de fabrication sans faire appel à un intermédiaire.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons décrit les étapes clés d'un transfert industriel pharmaceutique et nous avons noté que cela affectait l'ensemble des services et que par conséquent une réelle coordination s'imposait.

Ce projet a été certes un réel investissement financier pour l'entreprise cependant les gains apportés sont nombreux.

D'un point de vue industriel, l'intégration de l'atelier Salsa à proximité de la production d'acide salicylique a permis d'optimiser le flux logistique et d'approvisionner les matières premières en ligne, ce qui représente un gain financier. De plus, l'atelier offre une capacité de production de 6000 tonnes contre environ 4000 tonnes à Saint-Fons, ce qui permet à l'entreprise de satisfaire la demande de ses clients.

Cela a également permis de diminuer l'empreinte environnementale de la production, par la mise en place de différentes mesures comme :

- la récupération des rejets liquides émanant de l'estacade *via* à une fosse de rétention,
- la collecte des émanations de tous les évents,
- le traitement des rejets, comme notamment les COV,
- la filtration des poussières d'acide salicylique,
- la présence d'une boucle d'eau de refroidissement en circuit fermé,
- la gestion des eaux de procédé.

D'un point de vue Qualité, le nouvel atelier a permis par sa conception optimisée, de répondre aux exigences réglementaires, d'obtenir les certifications nécessaires pour satisfaire les clients de l'industrie pharmaceutique et de gagner des parts de marché notamment dans les domaines pharmaceutiques et alimentaires.

L'arrêt de la sous-traitance a permis de simplifier les échanges entre les clients et le fournisseur en supprimant les intermédiaires.

Nous avons également parcouru les principales réglementations applicables aux API et nous comprenons la nécessité d'encadrer leur fabrication puisqu'ils conditionnent la qualité du médicament dans lequel ils sont mis en œuvre. Cependant, même si tout comme les fabricants de médicaments les fabricants d'API sont inspectés, de plus en plus de sites de production ne font l'objet ni d'une autorisation, ni d'une déclaration auprès des autorités sanitaires c'est le cas notamment de nombreux sites asiatiques.

Les agences réglementaires jouent certes un rôle de garde-fou mais contribuent également à faire progresser les industriels. Les inspections, au même titre que les audits client, incitent les industriels à l'amélioration continue et à la remise en question continuelle de leur système Qualité.

Dans ce contexte, la place du pharmacien est importante et souvent peu connue. Néanmoins la fabrication des principes actifs est une des étapes les plus importantes de la chaine du médicament et offre de nombreux challenges. Il faut comprendre que ce sont des productions à l'interface entre la chimie et la pharmacie et qu'il est parfois plus compliqué de faire appliquer les réglementations. Ceci est dû notamment aux installations assez anciennes et qui ont un passé très ancré dans la chimie et donc éloignées des standards retrouvés chez les fabricants de médicaments.

Ce travail est basé sur des données bibliographiques mais surtout sur des données acquises sur le site de fabrication puisque j'ai pour ma part eu l'opportunité de participer à ce projet et de découvrir le rôle du pharmacien dans l'industrie des API. C'est pourquoi je désirais faire part de cette expérience et la relater dans cet ouvrage.

BIBLIOGRAPHIE

1. James DG & Price TS. 2004. Field-testing of methyl salicylate for recruitment and retention of beneficial insects in grapes and hops. Journal of Chemical Ecology.

2. Fiche de données de sécurité Novacyl conformément au règlement No.1907/2006. "Methyl salicylate pharma grade", 2011, Rév.12, 61 p.

3. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0 (page consultée le 19/03/2015)

4. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Autorisation et déclaration des activités relatives aux MPUP. http://ansm.sante.fr/Services/Autorisation-et-declaration-des-activites-relatives-aux-MPUP (page consultée le 26/03/2015)

5. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes pratiques de fabrication - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de fabrication-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/1 (page consultée le 26/03/2015)

6. Article L.5138-1 à L.5138-5 du Code de la Santé Publique. JORF n°0297 du 21 décembre 2012.http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026805101&categorieLien=id (page consultée le 26/03/2015)

7. European Directorate of the Quality of Medicines and healthcare (EDQM). Rapport annuel 2013. Conseil de l'Europe, 2014, 46 p.

8. ICH, International Conference on Harmonization. Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. 2000, 49 p.

9. European Commission. Eudralex Volume 4 Part II. Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. 2010, 49 p.

10. Directive Européenne n°93-43 du 14 juin 1993 N° 9343 relative à l'hygiène des denrées alimentaires. JOUE du 19 juillet 1993 page 1.

11. Analyse HACCP salicylate de méthyle, procédure interne Novacyl, Janvier 2013, 7 p.

12. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil, Article 111. 2004, 24 p.

13. European Directorate of the Quality of Medicines and healthcare. Guideline on requirements for revision/renewal of certificates of suitability to the European Pharmacopoeia monographs. Conseil de l'Europe, Juillet 2013, 22 p.

14. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products, EMA/410/01 rev.3 2011/C 73/01, 18 p.

15. ICH, International Conference on Harmonization. Impurities : guideline for residual solvents (Q3C), 2011, 29 p.

16. United States Pharmacopeia USP 467. Residual solvents, 2007, 10 p.

17. European Pharmacopoeia 8.0 Chapter 5.4. Residual solvents, 2008, 8 p.

18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents, 2008, 34 p.

19. Consignes du salicylate de méthyle, procédure interne Novacyl, Mars 2013, 33 p.

20. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n°2014/1 bis, 282 p.

21. European Commission. Eudralex Volume 4 Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2008, 16 p.

22. Europe, États-Unis et Japon s'harmonisent. Industrie Pharma et Chimie Pharma Hebdo. Propos recueillis par A. Dubreuil le 01/01/2012

23. Methyl Salicylate, monographie 0230. Ph. Eur. édition 7.0. Conseil de l'Europe, 2008.

24. Methyl Salicylate, official monograph, USP 34-NF 29. United States Pharmacopeia and National Formulary, 2011.

25. Commission de la Société Française des Sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP). Transfert des méthodes analytiques : méthodologie. STP Pharma Pratiques, volume 12, n°6, 2002, pp. 337-343.

26. ICH, International Conference on Harmonization. Q1A Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003, 18 p.

27. ICH, International Conference on Harmonization. Q1F Stability Data Package for Registration in Climatic Zones III and IV. 2006, 9 p.

28. Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Quality Agreement Guideline and Templates Version 01. 2009, 52 p.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 septembre 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Laure PIERRE Sujet : Transfert d'un atelier de fabrication d'un principe actif pharmaceutique : application au salicylate de méthyle Jury : Président : M. Regnouf-de-Vains, Professeur Directeur : Mme. Schmidt, Docteur en Pharmacie Juges : M. Mourer, Maître de Conférences Mme Yriarte-Blondey, Docteur en Pharmacie	Vu, Nancy, le 24/08/2015 Codirecteur M. MOURER Le Président du Jury — Directeur de Thèse M. REGNOUF-DE-VAINS — Mme SCHMIDT
Vu et approuvé, Nancy, le 28.08.2015 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, UNIVERSITE DE LORRAINE *Francine PAULUS* FACULTE DE PHARMACIE	Vu, Nancy, le 12.09.15 Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président Martial DELIGNON *Pierre MUTZENHARDT* N° d'enregistrement : 7064

N° d'identification :

TITRE

Transfert d'un atelier de fabrication d'un principe actif pharmaceutique : application au salicylate de méthyle

Thèse soutenue le 25 septembre 2015

Par Laure PIERRE

RESUME :

Nous aborderons dans ce document, le cas concret du transfert de la fabrication d'un principe actif pharmaceutique, le salicylate de méthyle, du site de Saint-Fons Chimie vers la plateforme chimique de Roussillon.

Nous verrons comment un transfert industriel se répercute sur tous les services d'une entreprise et nous développerons les phases clés de ce transfert de production.

Les principes actifs comme les médicaments sont soumis à des enregistrements réglementaires et doivent être fabriqués en respectant les référentiels en vigueur. L'approche réglementaire sera ainsi détaillée.

Nous traiterons également de l'intégration du transfert sur le site "receveur" et de la stratégie commerciale qui a été déployée dès le début du projet.

MOTS CLES :

Transfert, principe actif pharmaceutique, API, salicylate de méthyle, qualification, qualité, chimie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Elisabeth SCHMIDT	**NOVACYL**	**Expérimentale** ☒ **Bibliographique** ☐ **Thème** 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**