الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
المدرسة الوطنية العليا للتكنولوجيات المتقدمة
Ecole Nationale Supérieure des Technologies Avancées

Département Génie des Procédés

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

-Filière-

Génie des Procédés

-Spécialité

Procédés Organiques

- Thème -

Etude comparative de deux méthodes de validation : normes ICH et SFSTP

Réalisé par

AMZAL Mohamed Djamel

Soutenu le : 23/06/2024, devant le jury composé de :

Mme. ABDI Yamina	ENSTA	MCA	Président
M. KHERFI Hamza	ENSTA	MCA	Promoteur
Mme. BOUCHOUCHA Afaf	USTHB	Professeur	Examinateur
M. CHOUIAL Mohamed	Propharmal	Ingénieur	Co-promoteur

Année universitaire 2023/2024

Dédicaces

Je remercie dieu de m'avoir donné la possibilité d'effectuer ce travail en étant entouré de personnes formidables.

A mes chers parents

Nulle expression ne pourrait décrire la gratitude que j'ai de vous avoir entant que parents, je n'ai manqué de rien et j'ai reçu une éducation dont je suis fier, J'espère que ce travail pourra au moins vous donner le sourire et vous rendre fier à votre tour.

A la mémoire de ma grand-mère

Je pense que ça t'aurait fait plaisir d'être présente et de voir ce travail, toi qui aime tant la science et qui a consacré toute ta vie à servir ton pays et ses concitoyens dans le domaine des ressources humaines, tu es partie très tôt j'aurais aimé mieux te connaitre.

J'espère que tu reposes en paix

A la mémoire de mon grand père

Je pense que ça t'aurait fait plaisir d'être présent et de voir ce travail, toi qui donné beaucoup d'importance au travail et qui travaillais à toute heure, j'aurais bien aimé mieux te connaitre car j'étais très jeune lors de ton décès.

J'espère que tu reposes en paix

Remerciements

Cette étude a été effectué au niveau du laboratoire contrôle qualité de la société Propharmal SPA dans le but de l'obtention du diplôme de Master.

Tout d'abord, je remercie dieu de m'avoir donné la force d'accomplir ce modeste travail

Je remercie vivement et j'accorde toute ma reconnaissance à Mr Kherfi Hamza d'avoir accepté d'être mon encadrant, de m'avoir dirigé et d'avoir été présent tout au long de cette expérience.

Un grand merci à Mr Chouial Mohamed d'avoir été mon encadrant au sein du laboratoire contrôle qualité et de m'avoir donné la liberté et l'espace nécessaire pour bien assimiler la partie expérimentale, je remercie Mr Bensalah Mounir, Mr Bensaid Bilal, Mr Benchater Nacim, Mr Guermi Yacine, Mme Brahimi Maissa et toute personne faisant partie du LCQ ayant pu m'aider directement ou indirectement a effectué ce travail.

Je remercie Mme ABDI Yamina de présidé et juger ce travail.

Je remercie Mme BOUCHOUCHA Afaf de faire partie du jury et d'examiner mon travail.

Résumé

La validation des méthodes analytiques est un aspect indispensable dans l'industrie pharmaceutique, permettant de garantir la reproductibilité des résultats obtenus pour des applications de routine. Elle est effectuée par deux méthodes principales : les directives de l'International Council for Harmonisation (ICH) et celle de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP)

Ce travail vise à comparer ces deux approches de validation, autrement dit les points forts et les points faibles de chaque méthode, ainsi que leurs points en commun et leurs différences. Cette comparaison permet aux professionnels de l'industrie pharmaceutiques d'étudier la meilleure approche à adopter pour garantir la qualité et la conformité de leurs produits.

Les résultats de ce travail ont permis de donner un point de vue objectif sur cette comparaison, de démontrer que la méthode SFSTP a été créé afin de compléter celle de l'ICH et cela en apportant plus de flexibilité et une utilisation minimum des ressources requises.

Abstract

Validation of analytical methods is an indispensable aspect of the pharmaceutical industry, helping to guarantee the reproducibility of results obtained for routine applications. Validation is carried out using two main methods: the International Council for Harmonisation (ICH) guidelines and those of the Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).

The aim of this work is to compare these two approaches to validation, in other words, the strengths and weaknesses of each method, as well as their similarities and differences. This comparison enables pharmaceutical industry professionals to study the best approach to adopt to guarantee the quality and conformity of their products.

The results of this work have provided an objective view of this comparison, demonstrating that the SFSTP method was created to complement the ICH method, with greater flexibility and minimum use of resources.

ملخص

يعد التحقق من صحة الطرق التحليلية جانبًا أساسيًا في صناعة المستحضرات الصيدلانية، مما يتيح ضمان إمكانية تكرار النتائج التي تم الحصول عليها للتطبيقات الروتينية .يتم إجراء التحقق من الصحة باستخدام طريقتين رئيسيتين :المبادئ التوجيهية للمجلس الدولي للتنسيق (ICH) وتلك الخاصة بالجمعية الفرنسية للعلوم والتقنيات الصيدلانية (SFSTP).

الهدف من هذا العمل هو المقارنة بين هذين النهجين للتحقق من الصحة، وبعبارة أخرى، نقاط القوة والضعف في كل طريقة، بالإضافة إلى أوجه التشابه والاختلاف بينهما .تمكّن هذه المقارنة المهنيين في صناعة الأدوية من دراسة أفضل نهج يمكن اعتماده من أجل ضمان جودة ومطابقة منتجاتهم.

وقد وفرت نتائج هذا العمل رؤية موضوعية لهذه المقارنة، مما يدل على أن طريقة SFSTP تم إنشاؤها لتكمل طريقة ICH من خلال توفير مرونة أكبر واستخدام أقل قدر من الموارد.

Sommaire

Dédicaces ……..2

Remerciements …….3

Résumé……..4

Table des matières…….6

Liste des figures et tableaux…….....8

Introduction générale ……9

Chapitre I : Généralités

1. L'industrie pharmaceutique ……11
2. Le médicament : produit de consommation particulier……...11
3. Particularités du médicament……..……12

Chapitre II : Référentiels de l'industrie pharmaceutique

1. Référentiels d'application obligatoire …….……14
1.1 Bonne pratiques de fabrication (BPF)……14
1.2 Bonne pratiques de laboratoire (BPL)……...….16
1.3 Les pharmacopées ……...……17
2. Référentiels d'application volontaire……17
2.1 La série des normes ISO 9000……...……...17
2.2 Norme ISO 14001……18
2.3 Norme ISO 45001 ……...……18

Chapitre III : La qualité dans l'industrie pharmaceutique

1. La qualité……...……20
2. L'assurance qualité……...……20
3. Le contrôle qualité……21

Chapitre IV : La validation dans l'industrie pharmaceutique

1. Validation des procédés……23
2. Avantages de la validation……...……..23
3. Validation des méthodes analytiques……24

Chapitre V : Comparaison entre la validation ICH et SFSTP

1. Le Conseil Internationale d'harmonisation ICH……..27
2. Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutique…..……28
3. Critères de validation ICH/SFSTP……..……30

3.1 Spécificité……..30
3.2 Fidélité……...……30
3.3 L'exactitude……31
3.4 La linéarité……..31
3.5 Stabilité……...……32
3.6 Valeur critique, limite de détection, limite de quantification…….32
3.7 La sensibilité……..34
3.8 La robustesse……..34
4. Comparaison entre les recommandations ICH/SFSTP……35
4.1 Selon les critères étudié……..35
4.2 Selon la façon d'évaluation de chaque critère……36
4.3 Selon les performances de chaque méthode……...37

Conclusion……...……39

Références bibliographiques……...40

Liste des figures

Figure n°01 : les quatre principaux thèmes des lignes directrices……..…….27

Figure n°02 : Représentation des concentrations expérimentales en fonctions des concentrations théoriques……..……32

Figure n°03 : Limite de détection et limite de quantification via signal sur bruit……33

Figure n°04 : Signal analytique de la limite de détection et de quantification…….34

Liste des tableaux

Tableau n°01 : Matrice des recommandation ICH ….…….35

Tableau n°02 : Matrice des recommandation SFSTP…..…….36

Tableau n°03 : Différence expérimentale entre les deux réglementations …..…….……37

Introduction générale

La validation des méthodes analytiques est une étape essentielle pour garantir la fiabilité et la précision des résultats obtenus lors de l'analyse de produits pharmaceutiques. Deux référentiels principaux sont utilisés : les lignes directrices de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) et les recommandations de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP), ces derniers offrent des cadres méthodologiques pour la validation de ces méthodes. Bien que leurs objectifs soient similaires, ces deux approches présentent des différences en termes de critères, de procédures et de détails.

Le présent mémoire vise à comparer entre la validation des méthodes analytiques selon les normes ICH et SFSTP. Il est composé de cinq chapitres :

Le premier chapitre présente des généralités sur l'industrie pharmaceutiques et les médicaments.

Le second chapitre rappelle sur les référentiels de l'industrie pharmaceutique d'application obligatoire d'une part, et les applications non volontaires de l'autre part, ainsi que leur importance à leur application à l'échelle industrielle et leurs avantages.

Le troisième chapitre aborde la notion « qualité » et sa nécessité dans le fondement de tout secteur industriel et plus particulièrement l'industrie pharmaceutique.

Le quatrième chapitre introduit la question de la validation dans l'industrie pharmaceutique ainsi que ses avantages, et plus précisément à la validation d'une méthode analytique.

Le cinquième chapitre met la lumière sur les deux normes internationales de validation (ICH et SFSTP) et montre la différence existante entre elles.

Chapitre I :
Généralités

1. L’industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est un secteur dynamique et en constante expansion. Sa spécificité réside dans la production de médicaments destinés à un usage humain, à des fins thérapeutiques, curatives ou préventives. Contrairement aux produits ordinaires, les médicaments ne sont pas consommés pour le plaisir, mais servent à restaurer ou à maintenir un état de santé affécté par une maladie ou par le vieillissement.

2. Le médicament : produit de consommation particulier :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament est défini comme « toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé pour modifier ou étudier un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré ».

Le code de la santé publique (1967) définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [1]

3. Particularité du médicament :

Les médicaments possèdent plusieurs caractéristiques distinctives qui influencent leur réglementation et leur gestion :

1. **Vocation de Santé Publique**

Les médicaments sont des produits réglementés qui ne sont pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande que les produits de consommation courante. Leur objectif principal est de répondre à des besoins de santé publique.

2. **Mode de Financement Spécifique**

Dans le cadre de la solidarité collective, les dépenses pharmaceutiques peuvent être partiellement ou totalement prises en charge par les organismes de protection sociale.

3. **Produit Actif et Risques Associés**

En tant que produits essentiels pour la santé, les médicaments peuvent comporter des risques. C'est pourquoi tout le cycle de vie du médicament (production, dispensation, récupération) est strictement encadré et placé sous la responsabilité des pharmaciens.

4. **Bien Industriel**

- Les médicaments sont fabriqués par des entreprises qui doivent assurer leur rentabilité pour financer une recherche de haut niveau, souvent coûteuse.

5. **Réglementation Rigoureuse**

- Les médicaments, ainsi que les informations qui les accompagnent, leur production, distribution, prescription, dispensation et utilisation, sont soumis à une réglementation stricte.

6. **Bonnes Pratiques de l'Industrie Pharmaceutique**

- L'industrie pharmaceutique, qui gère la recherche, le développement et la fabrication des médicaments, doit respecter des règles de bonnes pratiques.

7. **Dispensation en Officine**

- La dispensation des médicaments en officine peut découler d'une prescription médicale, d'un avis du pharmacien ou d'une demande du patient. Le médecin et/ou le pharmacien vérifie la pertinence de la prise du médicament, donne des instructions sur son utilisation, la posologie et informe sur les éventuelles interactions.

8. **Notice Obligatoire**

- Chaque boîte de médicaments contient une notice obligatoire qui doit comporter des mentions réglementaires, telles que la Dénomination Commune Internationale (DCI), le nom du laboratoire et du fabricant, la composition, les précautions d'emploi, le mode d'emploi et la posologie. La notice informe également l'utilisateur sur les règles de bon usage. [2]

Chapitre II :

Référentiels de l'industrie pharmaceutique

Les référentiels de l'industrie pharmaceutique :

Les référentiels de l'industrie pharmaceutique constituent un ensemble d'éléments formant un système de référence. Divers types de référentiels s'appliquent au secteur de la santé, et plus particulièrement à l'industrie pharmaceutique. On distingue deux catégories de référentiels :

1. **Référentiels d'Application Obligatoire**

Ces référentiels découlent de textes de loi, tels que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Pharmacopées et les Bonne Pratique de Laboratoire (BPL)

1.1 Bonne pratique de fabrication :

- Naissance mondiale des normes BPF :

Depuis sa création en 1948, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a accordé une grande importance à la qualité des produits pharmaceutiques, surtout face aux problèmes de qualité des médicaments dans le commerce international. Cette dernière est à l'origine des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Le premier projet de texte concernant les BPF a été élaboré en 1967 par un groupe de consultants à la demande de la Vingtième Assemblée Mondiale de la Santé. Ce texte, intitulé « Projets d'exigences en matière des BPF dans la fabrication et le contrôle qualité des médicaments et des spécialités pharmaceutiques », a été présenté à la Vingt-et-unième Assemblée Mondiale de la Santé et accepté.

Le texte révisé a été discuté par le Comité d'Experts des Spécifications Relatives aux Préparations Pharmaceutiques de l'OMS en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Ce projet a été développé entre 1967 et 1969.

Le 25 juillet 1969, l'Assemblée Mondiale de la Santé a recommandé la première version du « Système OMS de Certification de la Qualité des Produits Pharmaceutiques Entrant dans le Commerce International » en acceptant simultanément le texte des BPF comme partie intégrante du système.

Cependant, de nombreuses versions différentes des BPF sont actuellement en usage à travers le monde. Les pays cherchent à améliorer les standards au sein de leurs industries pharmaceutiques et ont souvent développé leurs propres lignes directrices il y a une trentaine d'années, lorsque le concept de qualité de fabrication a été introduit. [3]

- Objectif des BPF :

Les médicaments de mauvaise qualité représentent un risque sanitaire et un gaspillage pour les consommateurs. Ils peuvent contenir des substances toxiques ajoutées involontairement, constituant ainsi un danger pour la santé publique. De plus, un contrôle insuffisant en cours de fabrication peut entraîner un déficit de substances actives, réduisant ainsi l'efficacité des produits.

Pour répondre à ces défis, l'OMS a mis en place un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. Pour s'intégrer à ce système international, garantir le respect des exigences liées aux normes internationales en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité d'emploi, et permettre l'exportation de nos produits vers d'autres pays, il est indispensable d'adopter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), comme l'ont fait de nombreux autres pays. [4]

- Rôle des BPF dans l'industrie pharmaceutique :

Les BPF couvrent tous les aspects du processus de fabrication, incluant :

- Un processus de fabrication déterminé,
- La validation des étapes de fabrication critiques,
- Des locaux, un stockage et un transport adéquats,
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et formé,
- Des installations de laboratoire suffisantes,
- Des instructions et des modes opératoires écrits et approuvés,
- Des dossiers documentant toutes les étapes et les méthodes précises appliquées,
- Une traçabilité complète du produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots,
- Des systèmes pour enregistrer et examiner les plaintes.

Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement vérifiée dans le produit fini. Ainsi, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit respecte les spécifications finales, mais aussi qu'il est fabriqué de manière constante selon les mêmes méthodes et conditions.

Il existe plusieurs moyens de contrôler ces aspects, tels que :

- Le contrôle de la qualité des installations et de leurs systèmes,
- Le contrôle de la qualité des matières premières,
- Le contrôle de la qualité de la production à toutes les étapes,
- Le contrôle de la qualité des tests appliqués au produit,
- Le contrôle de l'identité des produits par un étiquetage et un isolement appropriés,
- Le contrôle de la qualité des substances utilisées et du produit obtenu grâce à un stockage adéquat.

Tous ces contrôles doivent suivre des procédures prescrites, officielles et approuvées, rédigées sous forme de protocoles, de Modes Opératoires Normalisés (MON) ou de formules originales, détaillant l'ensemble des tâches effectuées lors d'un processus complet de fabrication et de contrôle). [5]

1.2 Bonne pratique de laboratoire :

Les directives des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) font partie de l'environnement des industries pharmaceutiques depuis les années 1970. Les BPL visent à assurer la qualité des études toxicologiques et cliniques soumises aux autorités d'enregistrement dans le cadre des études précliniques, comblant ainsi les lacunes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) concernant les laboratoires de contrôle .

Les BPL couvrent plusieurs thèmes, notamment : Les locaux, le matériel, les méthodes d'analyse, les réactifs, l'échantillonnage, l'exploitation des résultats, la sous-traitance, l'informatique

1.3 Les pharmacopées :

Une pharmacopée est définie comme une norme pharmaceutique visant à garantir l'uniformité de la qualité. [2]

2. **Référentiels d'Application Volontaire**

    - Ces référentiels incluent des normes telles que les normes ISO (International Organization for Standardization) , AFNOR (Association Française de Normalisation) , CEN (Comité Européen de Normalisation) qui sont adoptées volontairement par les entreprises pour améliorer leurs processus et garantir la qualité . [2]

2.1 La série des normes ISO 9000 :

En 1987, l'ISO a publié la série de normes ISO 9000, proposant des référentiels d'exigences en matière de gestion et d'assurance de la qualité. Au fil des années, d'autres normes ont été ajoutées pour clarifier la compréhension pour les utilisateurs. En 1994, prenant en compte diverses améliorations, la deuxième édition des normes ISO 9000 a été publiée et a rencontré un grand succès. Finalement, une nouvelle version, l'ISO 9000:2000, est parue en 2000. Cette version introduit la notion de système de management de la qualité et s'articule autour de quatre points majeurs :

- **Orientation client** : De nouvelles dispositions sont mises en place, telles que :
    - L'identification initiale des attentes, des besoins et des exigences du client,
    - La sensibilisation des acteurs internes à ces besoins,
    - Un dispositif de communication externe,
    - Un système d'information sur la satisfaction client pour s'assurer que l'entreprise a bien répondu aux besoins exprimés initialement.
- **Approche processus** : Elle engage l'entreprise à identifier et piloter les différentes chaînes d'activités qui contribuent à la satisfaction du client et à la création de valeur ajoutée. Cette approche permet aux entreprises de devenir plus agiles et réactives face à un marché turbulent et à des clients de plus en plus exigeants.
- **Composante ressources humaines** : Cette composante est renforcée pour valoriser le rôle essentiel des personnes dans le succès de l'entreprise. Parmi les nouveautés, on trouve :
    - L'identification des besoins en compétences pour les personnes dont l'activité affecte la conformité du produit,

- L'évaluation de l'efficacité des formations,
- Une sensibilisation du personnel sur la manière dont il contribue à l'atteinte des objectifs qualité.

- **Amélioration continue** : Cette notion devient une exigence en soi, visant à favoriser l'accroissement durable des performances de l'entreprise et l'intégration d'une véritable culture PDCA (Plan-Do-Check-Act). [6]

2.2 Norme ISO 14001 :

Les préoccupations croissantes concernant la détérioration de l'environnement ont conduit à l'adoption de nombreuses législations visant à contrôler l'impact négatif des activités commerciales sur l'environnement. Avec la certification ISO 14001, les entreprises pharmaceutiques peuvent établir et mettre en œuvre un système de gestion environnementale. Ce système permet d'améliorer l'interaction de l'organisation avec l'environnement et de garantir sa conformité à toutes les lois environnementales.

2.3 Norme ISO 45001 :

Il est essentiel de garantir la sécurité et le bien-être de votre personnel pour augmenter la productivité. La certification ISO 45001 aide à mettre en place un système de gestion de la santé et de la sécurité au travail, visant à prévenir tout risque professionnel au sein de l'organisation.

Chapitre III : La qualité dans l'industrie pharmaceutique

1. La qualité :

La qualité est définie comme « l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ».

La mise en œuvre d'une politique de qualité a pour objectif de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que les médicaments délivrés respectent les spécifications de l'autorisation de mise sur le marché, afin d'assurer et de maintenir la qualité, la sécurité et l'efficacité requises pour leur usage prévu.

Pour atteindre ces objectifs, une organisation clairement définie et établie est mise en place, intégrant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et le contrôle qualité. [2]

Les éléments fondamentaux de la gestion de la qualité incluent :

- **Une infrastructure appropriée ou « système de qualité »** : Cette infrastructure englobe la structure organisationnelle, les méthodes, les processus et les ressources nécessaires.
- **Des mesures systématiques** : Ces mesures sont essentielles pour garantir que l'on soit suffisamment sûr qu'un produit (ou un service) répondra aux normes de qualité définies. Cet ensemble de mesures est ce que l'on appelle « l'assurance de la qualité » [5]

2 .L’assurance qualité :

L'assurance de la qualité englobe toutes les dispositions prises pour garantir que les produits pharmaceutiques possèdent la qualité requise pour leur usage prévu. Bien que tous les documents relatifs aux BPF ne mentionnent pas spécifiquement l'assurance de la qualité, les directives de l'OMS concernant les BPF détaillent les principes de l'assurance de la qualité, qui consistent à :

- Assurer le respect des BPF et autres codes de réglementation (BPL – Bonnes Pratiques de Laboratoire et BPC – Bonnes Pratiques Cliniques).
- Préciser clairement les responsabilités.
- Effectuer tous les tests, contrôles, étalonnages ou validations selon les indications.
- Garantir que les produits ne soient pas vendus sans les autorisations nécessaires.

- Veiller à ce que les produits soient correctement manipulés tout au long de leur durée d'utilisation.
- Mettre en place une procédure d'auto-inspection (audit de la qualité). [5]

3. Le contrôle qualité :

Le contrôle qualité constitue une partie des BPF qui porte sur les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à la mise en circulation des produits.

Pour assurer un bon fonctionnement du contrôle qualité, certaines exigences de base sont nécessaires. Il est essentiel de disposer d'installations appropriées, de personnel compétent et de méthodes approuvées pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis. Il est également important de contrôler, si nécessaire, les conditions environnementales afin de se conformer aux BPF. [2]

Toutes les réglementations ou lignes directrices relatives aux BPF conviennent qu'il est essentiel que le contrôle de la qualité soit indépendant de la production. Le contrôle de la qualité implique :

1. La réalisation d'échantillonnages,
2. La détermination de spécifications,
3. Les tests et l'approbation des produits de départ, intermédiaires et finis,
4. La tenue de dossiers sur tous les échantillonnages, tests et inspections effectués,
5. La notation et l'étude des écarts,
6. La conservation d'échantillons suffisants pour des examens futurs,
7. La certification nécessaire pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché avant la mise en circulation d'un produit (certificat d'homologation). [5]

Chapitre IV :
La validation dans l'industrie pharmaceutique

1. validation des procédés :

La validation permet de construire la qualité du produit à travers les étapes de développement, les services techniques, et la production, avec un seul objectif : prouver que le procédé est sous contrôle. De même, les méthodes d'analyse utilisées doivent être validées.

La validation est une exigence réglementaire, ce qui oblige les industriels à appliquer la réglementation en vigueur (dossier d'AMM, BPF, etc.). Elle est également un concept clé dans toutes les actions d'amélioration de la qualité, permettant d'identifier les éléments critiques qui influencent la qualité finale du produit. [1]

2. Avantages de la validation :

La validation renforce la confiance en la qualité du produit en démontrant que le procédé est maîtrisé. En maîtrisant le processus, les industriels peuvent réagir rapidement aux nouvelles exigences des clients. De plus, la validation offre des avantages économiques significatifs. Elle permet de réduire les coûts de plusieurs manières :

- Réduction des coûts d'échantillonnage et de contrôle
- Diminution des rejets et des retraitements
- Élimination des paramètres coûteux sans influence sur la qualité du produit
- Anticipation des problèmes pour intervenir rapidement sur un processus

La validation permet également de gagner du temps en :

- Améliorant le flux de production
- Réduisant les accidents de production, ce qui diminue les temps d'arrêt

La validation des procédés est une analyse méthodique et approfondie des procédés, permettant de :

- Maîtriser des technologies de plus en plus complexes.
- Maîtriser des équipements de plus en plus sophistiqués.
- Maîtriser l'environnement de production, incluant la climatisation et les fluides.
- Maîtriser le nettoyage et les risques de contamination croisée, surtout pour les nouvelles molécules peu solubles dans l'eau, qui sont difficiles à nettoyer et pour lesquelles les équipements ne sont pas toujours dédiés à une seule molécule.

- Identifier rapidement les risques produits et les éliminer avant la mise sur le marché des médicaments.

Il existe plusieurs types de validation dans l'industrie pharmaceutique :

2.1 Qualification des équipements et des systèmes spécifiques : Assurer que les équipements et systèmes utilisés dans la production fonctionnent correctement et de manière reproductible.

2.2 Validation des systèmes informatiques : Garantir que les logiciels et systèmes informatiques utilisés dans les processus de production et de gestion des données sont fiables, sécurisés et performants.

2.3 Validation des méthodes d'analyses : Vérifier que les méthodes utilisées pour analyser les produits sont précises, exactes et reproductibles.

2.4 Validation des systèmes de nettoyage : Assurer que les procédures de nettoyage des équipements éliminent efficacement tous les résidus et contaminants, empêchant ainsi toute contamination croisée. [2]

3. Validation des méthodes analytiques :

La validation de la méthode est le processus permettant de vérifier que la procédure analytique utilisée pour un test spécifique est appropriée à son usage prévu. Les résultats obtenus grâce à cette validation permettent d'évaluer la qualité, la fiabilité et la cohérence des résultats analytiques, constituant ainsi une composante essentielle des bonnes pratiques analytiques. Ce processus définit une exigence analytique confirmant que la méthode en question possède les performances nécessaires pour répondre aux exigences de l'application. Il est essentiel que l'équipement utilisé soit conforme aux spécifications, fonctionne correctement et soit bien calibré. Par ailleurs, l'opérateur doit être compétent dans l'analyse concernée et bien connaître la méthode pour pouvoir interpréter les observations au fur et à mesure de l'avancement des travaux de validation. La validation des méthodes découle souvent du développement de la méthode, les deux activités étant étroitement liées, l'étude de validation utilisant les techniques et les étapes définies lors du développement de la méthode.

Une méthode doit être validée lorsqu'il est nécessaire de confirmer que ses paramètres de performance sont adaptés à un problème analytique spécifique. Par exemple :

- Lorsqu'une méthode est récemment développée.

- Lorsque une méthode révisée ou une méthode établie est adaptée à un nouveau problème.
- Pour démontrer l'équivalence entre deux méthodes, par exemple entre une nouvelle méthode et une norme.

Dans certains domaines des pratiques analytiques, comme en chimie clinique, les exigences de validation spécifiques pour la méthode seront précisées. Cela garantit une interprétation cohérente de la terminologie de validation et des statistiques utilisées dans le secteur concerné. La reconnaissance officielle d'une méthode peut nécessiter une caractérisation via une étude collaborative.

De plus, une validation est nécessaire lorsqu'une méthode établie est utilisée dans un laboratoire différent, avec des analystes différents ou avec des équipements différents. [7]

Chapitre V :
Comparaison entre la validation ICH et SFSTP

1. Le conseil internationale d'harmonisation « ICH » :

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH), anciennement nommé la Conférence internationale d'harmonisation, est une structure internationale fondée en 1990 lors d'une réunion organisée par l'EFPIA à Bruxelles. Cette organisation regroupe les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Basé à Genève, en Suisse, l'ICH vise à harmoniser mondialement les différentes exigences réglementaires, constituant ainsi un forum de discussions constructives sur les divergences techniques observées dans les conditions d'homologation des nouvelles molécules chimiques, avec pour objectif d'optimiser l'enregistrement des médicaments par les différentes autorités de tutelle.

L'obligation de procéder à une évaluation indépendante des médicaments avant leur mise sur le marché a été reconnue à divers moments et dans différentes régions, souvent motivée par des tragédies telles que celle de la thalidomide dans les années 1960.

1.1 Les différentes lignes directrices de l'ICH :

Les lignes directrices ICH se divisent en quatre principaux thèmes (Q, S, E, M)

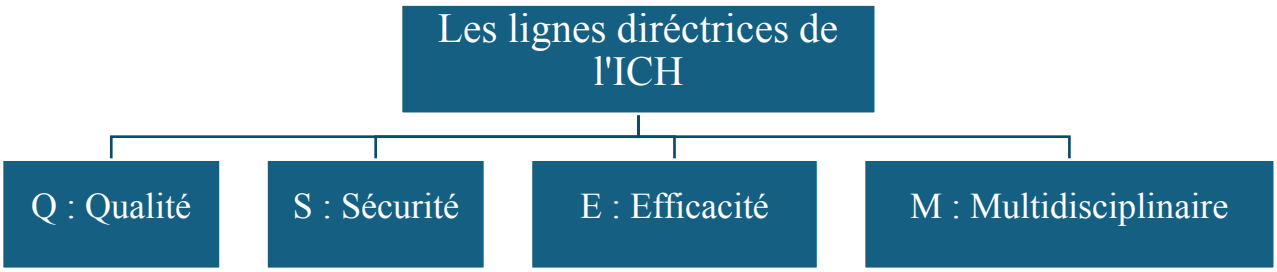


Figure n°01 : les quatre principaux thèmes des lignes directrices

Le volet qualité de l'ICH comprend les douze parties suivantes :

- **Q1** : Études de stabilité.
- **Q2** : Validation analytique.
- **Q3** : Impuretés.

- **Q4** : Pharmacopée.
- **Q5** : Qualité des produits biotechnologiques.
- **Q6** : Spécifications.
- **Q7** : Bonnes pratiques de fabrication.
- **Q8** : Développement pharmaceutique.
- **Q9** : Management du risque qualité.
- **Q10** : Système qualité pharmaceutique.
- **Q11** : Développement et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques).
- **Q12** : Gestion du cycle de vie du médicament. [8]

1.2 Documents ICH :

Les documents ICH relatifs à la validation analytique comprennent deux directives principales :

- **ICH Q2A** : Validation of Analytical Methods "Definitions and Terminology" (1995)
    - Ce document rassemble les définitions et la terminologie essentielles à considérer lors de la validation des méthodes analytiques. Il établit un cadre commun pour comprendre et communiquer les concepts clés de la validation analytique.
- **ICH Q2B** : Validation of Analytical Methods "Methodology" (1997)
    - Ce guide fournit des conseils et des recommandations sur la manière d'aborder les différentes caractéristiques de la validation pour chaque méthode analytique. Il indique également les données qui doivent être incluses dans un dossier d'enregistrement, assurant ainsi que les méthodes sont adéquatement validées pour leur utilisation prévue

2. Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutique « SFSTP » :

Avant d'utiliser une méthode analytique pour la détermination quantitative des médicaments et de leurs métabolites, un laboratoire candidat doit d'abord démontrer que la méthode envisagée remplit un certain nombre de critères de performance. Depuis les

publications de la « Conférence de Washington » et les lignes directrices de l'ICH sur la validation des méthodes analytiques (Q2A et Q2B), qui listent les critères de performance à atteindre d'un point de vue réglementaire, de nombreux laboratoires ont commencé à repenser leurs processus. Ils impliquent des analystes et des statisticiens afin de définir des stratégies respectant les exigences réglementaires tout en restant réalisables et scientifiquement cohérentes.

Certains laboratoires ont trouvé des moyens simples pour atteindre leurs objectifs, mais la plupart ont rencontré des frustrations en essayant de répondre à des exigences et des définitions parfois contradictoires et scientifiquement non pertinentes. Cette difficulté à définir des stratégies raisonnables et réalisables pour satisfaire aux exigences réglementaires mondiales, aux contraintes des laboratoires et à la cohérence scientifique n'a pas encore été complètement abordée dans un guide unique. Pour cette raison, la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) a créé en 1995 une Commission associant des analystes et des statisticiens de l'industrie et des agences de régulation dans le but de publier un guide pratique.

Le guide proposé par la SFSTP a été validé dans plusieurs cas réels avant d'être publié. Des applications pratiques sont désormais disponibles, permettant aux analystes de mieux comprendre les procédures à suivre et d'utiliser des données réelles pour qualifier leurs propres calculs, souvent à l'aide de tableurs commerciaux. Ce guide SFSTP ne constitue pas un point final, mais une base pour ouvrir la voie à des développements futurs de la part des lecteurs et des analystes qui mettront le guide en pratique.

Depuis la publication du guide en 1997, les membres de la Commission SFSTP ont déjà proposé quelques modifications ou avertissements afin d'engager un processus continu d'amélioration. De nombreux choix et décisions pris dans ce guide représentent des avancées significatives par rapport aux méthodes traditionnelles dans ce domaine. Ces choix doivent être clairement justifiés et compris, car le guide est cohérent dans son ensemble et ne peut être appliqué partie par partie. Cependant, le guide SFSTP ne couvre pas tous les thèmes ou critères de performance imposés par l'ICH, comme la stabilité et la robustesse. [9]

Il est important de souligner que les recommandations de l'ICH et de la SFSTP utilisent les mêmes critères de validation ; c'est la manière dont ces critères sont évalués qui diffère.

3. Critères de validation ICH /SFSTP :

3.1 Sélectivité/spécificité :

Les termes "sélectivité" et "spécificité" sont souvent utilisés de manière interchangeable, mais ils ont des significations distinctes. La spécificité fait généralement référence à une méthode qui produit une réponse uniquement pour un seul analyte. En revanche, la sélectivité se réfère à une méthode capable de fournir des réponses pour plusieurs entités chimiques, qu'elles soient différenciables ou non. Si la réponse de la méthode peut être distinguée de toutes les autres, elle est alors considérée comme sélective. Comme il existe très peu de méthodes répondant uniquement à un seul analyte sans interférence, le terme "sélectivité" est généralement plus approprié. La sélectivité et la spécificité mesurent toutes deux la fiabilité des méthodes analytiques en présence d'interférences.

La sélectivité d'une méthode est généralement évaluée en examinant sa capacité à mesurer l'analyte d'intérêt dans des échantillons où des interférences spécifiques ont été délibérément introduites. Ces interférences sont choisies en fonction de leur probabilité d'être présentes dans les échantillons réels.

3.2 Fidélité :

La fidélité d'une méthode dépend de la méthode utilisée et de la concentration de l'analyte, qui peuvent varier considérablement en pratique. Les deux mesures de précision les plus courantes sont la "répétabilité" et la "reproductibilité", représentant les deux extrêmes de précision possibles.

La répétabilité, qui indique la plus petite variabilité attendue, donne une idée de la variabilité lorsqu'une méthode est exécutée par un seul analyste sur un seul équipement et sur une courte période. Elle correspond à la variabilité attendue entre les résultats lorsque le même échantillon est analysé en double.

La reproductibilité, qui représente la plus grande variabilité attendue, est une mesure de précision plus significative lorsqu'un échantillon est analysé par plusieurs laboratoires à des fins de comparaison.

Il peut également être utile de mesurer une précision intermédiaire, par exemple la précision obtenue entre différents analystes sur des périodes prolongées au sein d'un même

laboratoire. Ceci est parfois appelé "précision intermédiaire", mais les conditions exactes doivent être spécifiées.

La fidélité est généralement exprimée en termes d'écart type ou d'écart type relatif. La répétabilité et la reproductibilité dépendent généralement de la concentration de l'analyte et doivent donc être déterminées à plusieurs concentrations.

3.3 L'exactitude :

L'exactitude d'une méthode analytique se réfère à la concordance entre les résultats des tests générés par la méthode et une valeur de référence considérée comme vraie ou acceptée. Cette mesure peut également être décrite comme la proximité entre la valeur mesurée et la valeur de référence. L'exactitude est étudiée sur l'intervalle de linéarité de la méthode, son étude consiste à comparer entre elles les droites de régressions du principe actif seul et de la forme reconstituée, L'étude statistique est basée sur les recouvrements entre les concentrations retrouvées et les concentrations introduites, en sachant que les concentrations retrouvées sont calculées à partir des concentrations effectives grâce à un système de références considéré. [7,10]

3.4 La linéarité :

La linéarité de la méthode peut être vérifiée en diluant directement la substance médicamenteuse à partir d'une solution mère étalon ou en effectuant des pesées distinctes des mélanges synthétiques des composants du produit médicamenteux, conformément à la procédure recommandée. Cette évaluation peut également être réalisée lors de l'étude de l'aire de répartition. Pour évaluer la linéarité, un tracé des signaux en fonction de la concentration ou du contenu de l'analyte doit être examiné visuellement. Les paramètres de régression tels que le coefficient de corrélation, l'ordonnée à l'origine, la pente de la droite de régression et la somme des carrés résiduels doivent être calculés et présentés, accompagnés d'un graphique illustrant les données. Ci-dessous un graphe obtenu à partir de l'étude de la linéarité sur le principe actif d'un médicament :

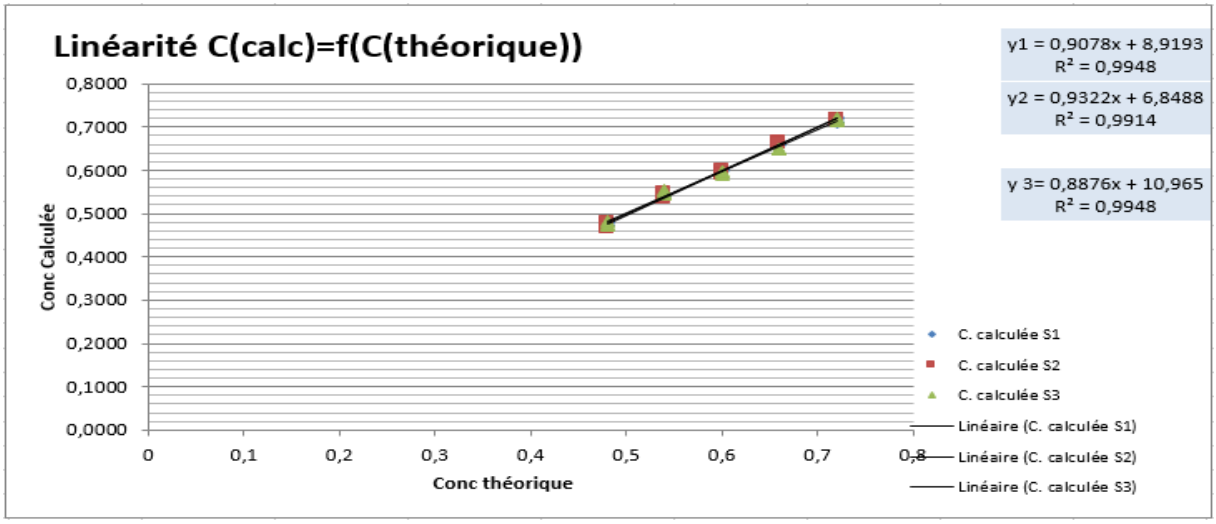


Figure n°02 : Représentation des concentrations expérimentales en fonctions des concentrations théoriques

3.5 Stabilité :

La stabilité du système fait référence à la constance des échantillons analysés dans une solution échantillon. Cette stabilité est évaluée en réalisant des analyses répétées de la solution échantillon. Pour être considérée comme acceptable, la stabilité du système doit être telle que le coefficient de variation (RSD) des résultats d'analyse obtenus à différents moments ne dépasse pas 20 % de la valeur correspondante de la précision du système. Si, lors de l'observation des résultats du test au fil du temps, le RSD dépasse cette valeur, la durée maximale d'utilisation de la solution échantillon peut être calcule.

3.6 Valeur critique , limite de détection , limite de quantification :

À de faibles concentrations, il est essentiel de considérer trois concepts généraux lors de la réalisation des mesures :

Premièrement, il peut être nécessaire d'établir une valeur du résultat qui est considérée pour indiquer un niveau d'analyte significativement différent de zéro. Souvent, certaines actions sont nécessaires à ce niveau, comme déclarer un matériau contaminé. Ce niveau est connu sous le nom de « valeur critique » [11]

Deuxièmement, il est important de connaître la concentration la plus faible de l'analyte pouvant être détectée dans un échantillon, autrement dit la concentration réelle qui nous

permet de dépasser la valeur critique avec confiance, ce concept est représenté par le terme « limite de détection » [11]

En chromatographie, la limite de détection correspond à la quantité injectée qui génère un pic dont la hauteur est au moins deux à trois fois supérieure au niveau de bruit de fond. [7]

Troisièmement, il est également important d'établir la plus petite quantité de produit pouvant être quantifiée avec une exactitude et une fidélité connue, c'est la « limite de quantification » [10,11]

En chromatographie, la limite de détection correspond à la quantité injectée qui génère un pic dont la hauteur est au moins de dix à vingt fois supérieure au niveau de bruit de fond. [7]

La détermination de ces seuils nécessite un enregistrement chromatographique.

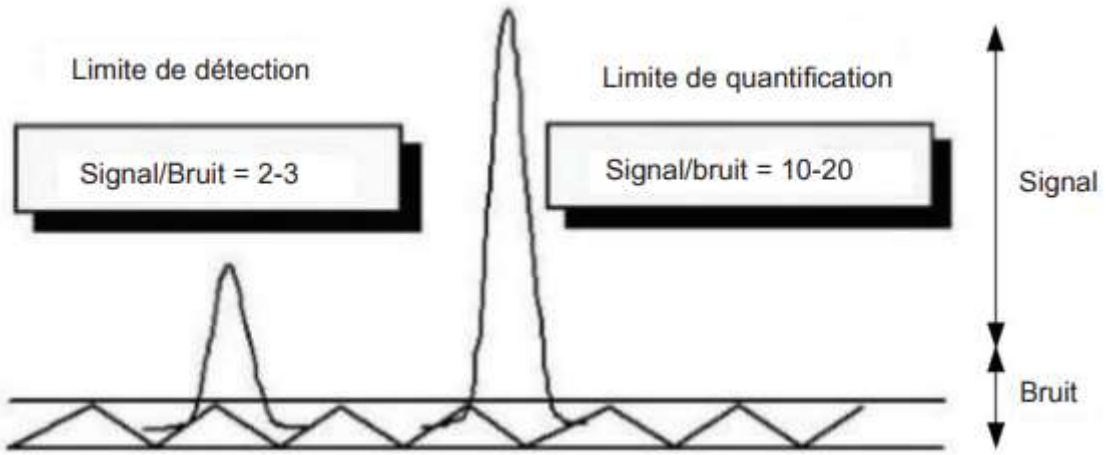


Figure n°03 : Limite de détection et limite de quantification via signal sur bruit

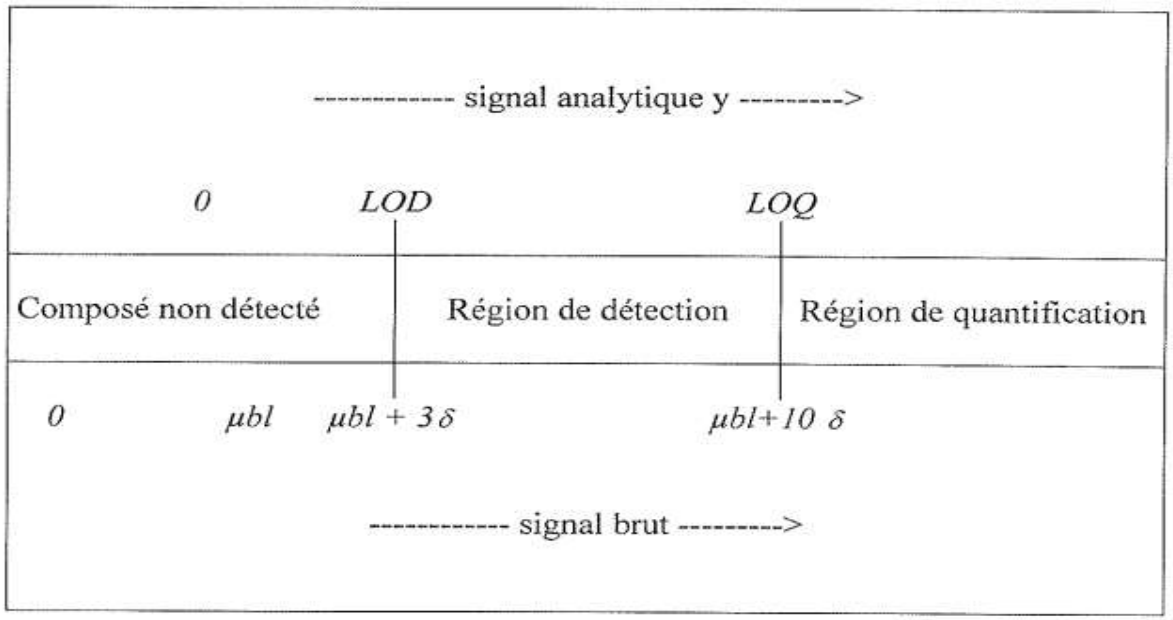


Figure n°04 : Signal analytique de la limite de détection et de quantification

3.7 La sensibilité :

La sensibilité analytique est le changement de réponse de l'instrument qui correspond à un changement de la quantité mesurée, c'est-à-dire le gradient de la fonction d'étalonnage.

La sensibilité est déterminée à l'intérieur du domaine de validité de la procédure. Elle est fonction de sa répétabilité, son estimation s'effectue à partir des données obtenues sur l'étude de la linéarité. [11,12]

3.8 La robustesse :

La robustesse est généralement évaluée au cours du développement de la méthode, souvent par le laboratoire d'origine, avant toute collaboration avec d'autres laboratoires. Elle permet de mesurer la résistance d'une méthode à une mise en œuvre imparfaite. Dans toute méthode, certaines étapes, si elles ne sont pas réalisées avec suffisamment de soin, peuvent avoir un impact significatif sur les performances de la méthode, voire empêcher son

fonctionnement. Ces étapes doivent être identifiées, généralement lors du développement de la méthode, et leur influence sur les performances doit être évaluée si possible à l'aide de "tests de robustesse". Ces tests impliquent des modifications délibérées de la méthode et l'étude de l'effet de ces modifications sur les performances. [7]

4. Comparaison entre les recommandations ICH et SFSTP :

4.1 Selon les critères étudié :

Chaque directive à choisis d'inclure et d'exclure certains critères de validation , afin d'avoir une méthode adéquate à son exigences , ci-dessous les tableaux récapitulatifs des critères utilisées pour les deux méthodes :

Tableau n°01 : Matrice des recommandations SFSTP

Types de procédure	Identification	Contrôle des impuretés		Dosage
Critères		Essai limite	Essai quantitatif	
Spécificité	+	+	+	+
Linéarité	-	-	+	+
Exactitude	-	-	+	+
Fidélité - Répétabilité - Intermédiaire - Reproductibilité	 - - -	 - - -	 + + -	 + + -
Sensibilité	-	-	-	-
Seuil de détection	-	+	-	-
Seuil de quantification	-	-	+	-
Robustesse	-	-	-	-

Tableau n°02 : Matrice des recommandation ICH [4]

Types de procédure	Identification	Contrôle des impuretés		Dosage
Critères		Essai limite	Essai quantitatif	
Spécificité	+	+	+	+
Linéarité	-	-	+	+
Exactitude	-	-	+	+
Fidélité - Répétabilité - Intermédiaire - Reproductibilité	 - - -	 - - -	 + + -	 + + -
Sensibilité	-	-	-	+
Seuil de détection	-	+	-	-
Seuil de quantification	-	-	+	-
Robustesse	-	-	-	-

4.2 Selon la façon d'évaluation de chaque critère :

Ci-dessous un tableau récapitulatif des différences existantes lors de l'étude de chaque critère par rapport aux deux normes.

Tableau n°03 : Différence expérimentale entre les deux réglementations [15]

Critères	SFSTP	ICH
Spécificité	Vérification de la non-interférence des excipients	Vérification de la non-interférence des excipients
Intervalle de validité	± 40% par rapport à la valeur théorique	± 20% par rapport à la valeur théorique
Linéarité	5 niveaux de concentration sur 3 séries = 15 expérimentations	Minimum 5 niveaux concentrations = Minimum 5 expérimentation
Exactitude	5 niveaux de concentration sur 3 séries = 15 expérimentations	Minimum 3 niveaux de concentrations avec 3 valeurs de concentrations = Minimum 9 expérimentations
Fidélité	Répétabilité Fidélité intermédiaire 6 valeurs sur le niveau 100% sur 3 séries = 18 expérimentations	Répétabilité 3 valeurs sur 3 niveaux de concentration ou 6 valeurs pour le niveau à 100% = Minimum de 6 expérimentations

4.3 Selon les performances de chaque méthode :

La norme SFSTP a été établie suite à la complexité de la norme ICH et sa difficulté à être mise en pratique , parmi les avantages que proposent la recommandation SFSTP par rapport à celle de l'ICH on retrouve :

- La méthode SFSTP met l'accent sur une documentation pratique et flexible, adaptée aux besoins des laboratoires, tout en maintenant des standards élevés de transparence et de rigueur scientifique contrairement à l'ICH qui exige une documentation importante et standardisée des résultats de validation, avec des

protocoles et rapports détaillés pour assurer la traçabilité et la conformité réglementaire. [9,13]

- Etant donnée que la validation SFSTP s'effectue sur courte période de temps (3 jours) , cela lui permet une meilleure optimisation des ressources disponibles, réduisant le gaspillage et en maintenant la qualité et la fiabilité des résultats . [13]

- La méthode SFSTP permet de garantir un grand pourcentage de succès lors de la validation car elle offre plusieurs possibilités de réajustement dans le cas d'une obtention de résultats peu convaincant. Comme par exemple le fait de pouvoir étudier plusieurs fonctions de réponses, ceci donnera plus de chances de succès pour la méthode analytique, contrairement à la norme ICH qui permet d'étudier une seule fonction à la fois . [13]

Conclusion

Au cours de cette étude comparative menée pour deux méthodes de validation d'une méthode analytique de médicaments appliquée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, il a été étudié les deux normes de validation internationale ICH et SFSTP, et a été mis en évidence leurs points en communs et leurs différences.

Les deux approches visent à garantir la qualité et la fiabilité des méthodes analytiques, mais avec des degrés de flexibilité et de personnalisation différents. Elles utilisent plusieurs critères de validation similaires tels que :

- La spécificité,
- La linéarité,
- L'exactitude,
- La fidélité,
- L'intervalle de validité.

Certains de ces critères sont étudiés de la même manière à l'instar de la spécificité.

La comparaison des deux normes montre que la validation selon la norme ICH est plus rigide et uniformisée, visant une conformité internationale, tandis que la validation selon la norme SFSTP est plus adaptable et pragmatique, permettant aux laboratoires de personnaliser leur approche en fonction des besoins spécifiques et des contextes locaux.

Références bibliographiques :

[1] : Lorvellec, S. (1989). Qu'est-ce qu'un médicament?. Revue Juridique de l'Ouest,

[2] : Conte, L. (2003). Validation des procédés de nettoyage. Application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique.

[3] : Atti, M. (2013). Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine: le dossier de lot et la procédure de libération de lot.

[4] : Hammoumi, M. (2002). Bonne pratique de fabrication (Thèse de Doctorat).

[5] : Mondiale de la Santé, O. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

[6] : Deguil, R. (2008). Mapping entre un référentiel d'exigences et un modèle de maturité: application à l'industrie pharmaceutique (Thèse de Doctorat).

[7] : Shoyama, Y (2011). Quality control of herbal medicines and relates areas.

[8] : El horr, M. A. (2021). ICH Q3D: proposition de protocoles d'analyse de risque pour les formes orales.

[9] : Boulanger, B., Chiap, P., Dewé, W., Crommen, J., & Hubert, P. (2003). An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progresses and limitations. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.

[10] : AUBERTON, R (2000). Contribution à l'optimisation des méthodologies. La validation analytique et ses limites : pré-requis, exigences, méthodes, application (Thèse de Doctorat).

[11] : Magnusson, B. (2014). The fitness for purpose of analytical methods: a laboratory guide to method validation and related topics.

[12] : Thompson, M., Ellison, S. L., & Wood, R. (2002). Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure and applied chemistry,

[13] : Hubert Ph, Nguyen JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, (2003) et a SFSTP. Validation des procédures analytiques quantitatives, Harmonisation des démarches. Partie I ;Généralités.