



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2023

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Mai 2023, sur un sujet dédié à :

**Transfert d'un nouveau médicament au sein d'une unité de
production, enjeux et résultats obtenus : exemple du
médicament Advair**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Flavian PIQUARD

né(e) le 30 Juin 1997

Membres du Jury

Président : M. Igor CLAROT, Professeur des Universités

Juges : M. Nicolas LEBLOND, Référent Produit Aérosols à GSK Evreux

M. Arnaud PALOTTA, Maître de conférences Universitaire et Pharmacien

Mme. Noémie RENAUDEAU, Délégué Assurance Qualité Opérationnel à GSK Evreux et Pharmacienne

Mme. Marine SALAMA, Référente Produit Aérosols à GSK Evreux et Pharmacienne

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Filière Hôpital

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patric MENU

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN ^H	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* 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

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

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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

A Igor Clarot, Président de mon jury, d'avoir accepté de présider cette thèse, d'avoir dispensé des cours de Chimie Analytique qui m'ont fait découvrir un univers nouveau à la Pharmacie, m'avoir accepté en Stade d'Initiation à la Recherche et permis de développer mon regard critique qui m'a amené ici aujourd'hui.

A Arnaud Pallotta, co-directeur de cette thèse, d'avoir accepté de co-diriger cette thèse après les autres sujets que je lui ai proposés, de m'avoir accompagné à travers mes dernières étapes de ma vie universitaire, de m'avoir appris des valeurs humaines qui me seront utiles toute ma carrière.

A Nicolas Leblond, directeur de cette thèse, pour son partage de connaissance et sa disponibilité au quotidien face à mes interrogations et blocages. Toutes les connaissances, compétences et valeurs humaines, qu'il m'a transmises durant mes deux années alternances puis durant cette première année dans l'industrie, me seront utiles durant toute ma carrière professionnelle. Je ne suis plus ton apprenti, mais il me reste beaucoup à apprendre et je sais que je pourrai compter sur toi.

A Noémie Renaudeau, membre de ce jury, d'avoir accepté d'être membre de ce jury suite à des vives exclamations et questionnement, de supporter mes argumentaires à travers nos projets.

A Marine Salama, membre de ce jury, d'avoir accepté d'être membre au pied levé, pour la nouveauté que tu apportes au service et aux missions réalisées ensemble.

A ma maman et mon beau-père, Christelle et Jean-Marie, pour leur soutien indéfectible durant ces 7 longues années d'études et celles qui les ont précédées, qui m'ont permis de réaliser ce parcours dans les meilleures conditions.

A mes grands-parents, Géraldine et Henry, pour leur présence et leur soutien durant ces années de fac, pour les goûters que je montai prendre chez vous quand les révisions étaient trop longues, pour les repas qui me donnaient l'énergie de retourner travailler.

A ma sœur, Eline, pour m'avoir fait découvrir le monde de la Pharmacie puis celui de l'ENSIC, pour m'avoir soutenu durant ces années, pour les discussions que nous avons eues et que nous aurons sur nos métiers respectifs, les personnes que l'on côtoie et les êtres humains en général.

A mon ami de collègue, Geoffrey, pour les parties en ligne qui m'ont permis de ne pas lâcher dans les moments difficiles, pour mon déménagement à Evreux (je n'ai pas oublié que je t'en dois un) et les bons moments passés ensemble depuis plus de 10 ans.

A mes amis de fac, Pierre et Nicolas, pour les soirées qui permettent d'oublier les examens et les cours, leur présence dans mes moments de haut comme de bas, pour leurs présences durant ces 7 années de fac et celles qui vont suivre.

A Célia, pour sa présence et son coaching durant la fin de la rédaction de cette thèse (encore merci pour le titre), pour son soutien dans les moments difficiles comme heureux du quotidien, pour nos discussions et celles à venir, pour ta joie de vivre.

A mes collègues de GSK, Sandrine, Clotilde, Nabil, Ravely, Carl, Foued, Célestine, Doreen, et tous ceux avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, pour leur accueil au sein de GSK, leurs transmissions de compétences et leurs disponibilités que ce soient à travers mes missions ou tout autre besoin.

Table des matières

I. Introduction	1
II. Généralités sur les maladies pulmonaires et leurs traitements...2	
1. Physiopathologie pulmonaire.....	2
1.1. Physiologie pulmonaire	2
1.2. L'asthme.....	7
1.3. La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)	13
1.4. Traitement pharmacologique de l'asthme et de la BPCO.....	18
2. Eléments de base des aérosols.....	31
2.1. Etape de production d'un aérosol	31
2.2. Contrôle qualité des aérosols	34
2.3. Seretide® MDI : articles de conditionnements primaires, excipients et principes actifs	37
III. Implémentation d'Advair MDI	41
1. Généralités de l'implémentation.....	41
1.1. Sérétide® et Advair® MDI : équivalence et évolution	41
1.2. Design de l'implémentation.....	42
1.3. Réglementation de l'implémentation d'un nouveau produit.....	43
2. Organisation et traitement des résultats générés	44
2.1. Sélection des résultats présentées	44
2.2. Optimisation du travail par un développement de macro	44
3. Résultats obtenus à libération.....	46
3.1. Advair 21_45 µg	46
3.2. Advair 21_115 µg	52
3.3. Advair 21_230 µg	57
4. Résultats obtenus jusqu'à 6 mois.....	62
4.1. Advair 21_45 µg après 6 mois en étuve climatique.....	62
4.2. Advair 21_115 µg après 6 mois en étuve climatique.....	67
4.3. Advair 21_230 µg après 6 mois en étuve climatique.....	72
4.4. Conclusions des 6 mois de stabilités	78
IV. Développement de stratégie d'optimisation	79

1. Preuve de concept de l'impact applicateur	79
1.1. Généralités sur les applicateurs.....	79
1.2. Design de l'étude.....	80
1.3. Advair 21_45 µg et 21_115 µg.....	81
1.4. Advair 21_230 µg	85
1.5. Conclusions de la preuve de concept de l'impact applicateur	89
2. Etude du grade et du leadtime de fluticasone propionate	90
2.1. Présentation des procédés de fabrication de la fluticasone propionate.....	90
2.2. Design de l'étude.....	90
2.3. Résultats pour Advair 21_45 µg lors de l'étude de la FP	92
2.4. Résultats pour Advair 21_115 µg lors de l'étude de la FP	95
2.5. Résultats pour Advair 21_230 µg lors de l'étude de la FP	98
2.6. Conclusions de l'étude grade et leadtime FP.....	101
V. Conclusions.....	102

Table des figures

Figure 1. Phase d'inspiration pulmonaire et mouvement anatomique de la cage thoracique (3)	2
Figure 2. Modèle de la perfusion pulmonaire avec en bleu, le circuit correspondant dioxyde de carbone et en rouge, le circuit correspondant à l'oxygène. (a) Ventilation et perfusion en parallèle. (b) Ventilation en série et perfusion en parallèle (4)	3
Figure 3. Schéma des poumons (5)	4
Figure 4. Modèle de l'arbre bronchique humain de la trachée aux sacs alvéolaires (5,11,12)	5
Figure 5. Schéma de l'épithélium pulmonaire adapté de (13,14)	5
Figure 6. Résultats de l'étude GAN Phase I représentant la sévérités de l'asthme en fonction de l'âge et selon les revenus des ménages (1,30)	7
Figure 7. Prévalence de l'asthme chez 157 784 les adolescents de 13 à 14 ans dans le monde (1,28,31)	8
Figure 8. Prévalence de l'asthme en France en 1998 et 2006 (33)	8
Figure 9. Schéma résumé de l'asthme et de ces facteurs déclenchants adapté de Ameli.fr (34)	9
Figure 10. Schéma simplifiée des phases de l'asthme avec les médiateurs cellulaires, les cellules impliquées et les conséquences physiologiques	10
Figure 11. Prévalence rétrospective des différentes formes de BPCO dans les pays Européens entre 1991 et 1993 avec, encadré en rouge, la position de la France. (53)	14
Figure 12. Comparaison d'un arbre respiratoire sain et d'un arbre respiratoire atteint de BPCO (57)	15
Figure 13. Mécanisme d'action physiologique des broncho-dilatateurs (62)	18
Figure 14. Schéma du système nerveux parasympathique pulmonaire. Ach : Acétylcholine. Traduit de (71)	20
Figure 15. Mécanisme d'action des récepteurs H_1 à l'histamine et en présence d'histamine et d'agoniste inverse. Traduit et adapté de (75)	22
Figure 16. Mécanisme d'action des cystéinyl-leucotriènes (62)	23
Figure 17. Mécanisme d'action des corticoïdes au niveau cytosolique (86)	24
Figure 18. Le mécanisme de la réaction allergique au niveau pulmonaire (86)	25
Figure 19. Schéma d'une immunoglobuline G avec, en bleu les chaines lourdes, en vert les chaines légères, en orange les ponts disulfures, en rose les chaines glucidiques et en vert foncés les régions hypervariables. (99)	27

Figure 20. Schéma des différents types d'anticorps monoclonaux avec en rouge, les séquences d'origines murines et en noir, les séquences d'origine humaines. Adapté de (99)	27
Figure 21. Mécanisme simplifiée de la réponse allergique pulmonaire et la cible des anticorps monoclonaux (92).....	28
Figure 22. Traitement de la BPCO. Adapté de (103)	30
Figure 23. Les cinq étapes de production d'un aérosol sur le site de GSK Evreux.....	31
Figure 24. Etape de production d'un médicament aérosol	32
Figure 25. Etapes succinctes de la production d'une cartouche avec les étapes comportant un contrôle qualité en vert, sans contrôle qualité en bleu et post-libération en orange et les différents CQA analysés.....	34
Figure 26. Schéma du Andersen Cascade Impactor avec la correspondance entre les étages de l'appareil et ceux pulmonaires	35
Figure 27. Schéma aérosol avec ces différents composants et leurs utilités respectives	37
Figure 28. Mécanisme de fonctionnement d'un aérosol lors de la libération d'une bouffée par le patient.....	38
Figure 29. Structure développée du HFA134a (110).....	39
Figure 30. Coupe transversale d'un applicateur et d'une cartouche.....	80
Figure 31. Design de l'étude pour l'étude du grade et du leadtime de la FP	91

Table des tableaux

Tableau I. Classification des formes de l'asthme chronique selon GINA, traduit et adapté de (44).....	12
Tableau II. Facteurs pronostiques de la BPCO et les paramètres associées pour un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge (45)	16
Tableau III. Score de BODE pour la BPCO et risque de décès à 4 ans associé (45).....	17
Tableau IV. Classification des stades de la BPCO en fonction de leur sévérité (45).....	17
Tableau V. Stratégie thérapeutique de l'asthme en France en 2023.....	29
Tableau VI. Substances actives et données pharmacologiques du Sérétide® (114)	40
Tableau VII. Récapitulatif des différences entre Sérétide® et Advair MDI	42
Tableau VIII. Récapitulatif des résultats CI à libération pour Advair 21_45 µg	46
Tableau IX. Résumé des résultats de la comparaison avec Zebulon obtenu pour les résultats à libération d'Advair MDI 21_45 µg.....	48
Tableau X. Récapitulatif des résultats DTU à libération pour Advair 21_45 µg	49
Tableau XI. Conclusions des résultats obtenus à libération pour Advair 21_45 µg	51
Tableau XII. Récapitulatif des résultats CI à libération pour Advair 21_115 µg	52
Tableau XIII. Résumé des résultats de la comparaison avec Zebulon obtenu pour les résultats à libération d'Advair MDI 21_115 µg.....	54
Tableau XIV. Récapitulatif des résultats DTU à libération pour Advair 21_115 µg	55
Tableau XV. Conclusions des résultats obtenus à libération pour Advair 21_115 µg.....	56
Tableau XVI. Récapitulatif des résultats CI à libération pour Advair 21_230 µg.....	57
Tableau XVII. Résumé des résultats de la comparaison avec Zebulon obtenu pour les résultats à libération d'Advair MDI 21_230 µg.....	59
Tableau XVIII. Récapitulatif des résultats DTU à libération pour Advair 21_230 µg	60
Tableau XIX. Conclusions des résultats à libération pour Advair 21_230 µg	61
Tableau XX. Récapitulatif des résultats CI de l'étude de stabilité après 6 mois pour Advair 21_45 µg	62
Tableau XXI. Résultats DTU pour Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité pour les conditions 25°C_60%RH et 40°C_75%RH	65
Tableau XXII. Conclusions des résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg.....	66
Tableau XXIII. Récapitulatif des résultats CI de l'étude de stabilité après 6 mois pour Advair 21_115 µg	67
Tableau XXIV. Résultats DTU pour Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité pour les conditions 25°C_60%RH et 40°C_75%RH	70

Tableau XXV. Conclusions des résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_115 µg	71
Tableau XXVI. Récapitulatif des résultats CI de l'étude de stabilité après 6 mois pour Advair 21_230 µg	72
Tableau XXVII. Résultats DTU pour Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité pour les conditions 25°C_60%RH et 40°C_75%RH	75
Tableau XXVIII. Conclusions des résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg	76
Tableau XXIX. Récapitulatif des résultats CI lors de l'étude de l'impact applicateur pour Advair 21_45 µg et 21_115 µg	81
Tableau XXX. Récapitulatif des résultats CI lors de l'étude de l'impact applicateur pour Advair 21_230 µg	85
Tableau XXXI. Récapitulatif des résultats CI des études grade et leadtime FP pour Advair 21_45 µg	92
Tableau XXXII. Récapitulatif des résultats DTU des études grade et leadtime FP Advair 21_45 µg	94
Tableau XXXIII. Récapitulatif des résultats CI des études grade et leadtime FP pour Advair 21_115 µg	95
Tableau XXXIV. Récapitulatif des résultats DTU des études grade et leadtime FP Advair 21_115 µg	97
Tableau XXXV. Récapitulatif des résultats CI des études grade et leadtime FP pour Advair 21_230 µg	98
Tableau XXXVI. Récapitulatif des résultats DTU des études grade et leadtime FP Advair 21_230 µg	100

Table des Annexes

Annexe 1 : Spécifications par dosage pour Advair MDI pour l'analyse CI	1
Annexe 2 : Spécifications par dosage pour Advair MDI pour les teneurs moyennes par bouffées et l'uniformité de teneur	2
Annexe 3 : Résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_45 µg .	3
Annexe 4 : Comparaison avec Zebulon des résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_45 µg	7
Annexe 5 : Résultats DTU de la SX obtenus à libération pour Advair 21_45 µg	12
Annexe 6 : Résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_115 µg	13
Annexe 7 : Comparaison avec Zebulon des résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_115 µg	15
Annexe 8 : Résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_230 µg	18
Annexe 9 : Comparaison avec Zebulon des résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_230 µg	20
Annexe 10 : Résultats cascades impaction obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg	23
Annexe 11 : Résultats DTU de la SX obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg	27
Annexe 12 : Résultats cascades impaction obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_115 µg	28
Annexe 13 : Résultats cascades impaction obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg	30
Annexe 14 : Résultats DTU de la SX obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg	32
Annexe 15 : Résultats CI obtenus lors de l'étude de preuve de concept de l'impact applicateur pour Advair 21_45 et 21_115 µg	33
Annexe 16 : Résultats CI obtenus lors de l'étude de preuve de concept de l'impact applicateur pour Advair 21_230 µg	39
Annexe 17 : Résultats cascades impaction obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21_45 µg	41
Annexe 18 : Résultats DTU de la SX obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21_45 µg	45

Annexe 19 : Résultats cascades impaction obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21_115 µg	46
Annexe 20 : Résultats cascades impaction obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21_230 µg	48

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AIS	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine Mono Phosphate cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APC	Cellules Présentatrices d'Antigènes
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
bFP	Batch Fluticasone Propionate
BOU	Beginning Of Life
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CépiDC	Centre épidémiologie sur les causes médicales de décès
CFC	Chlorofluorocarbure
cFP	Continuous Fluticasone Propionate
CI	Cascade Impaction
CPP	Critical Process Parameters
CQA	Critical Quality Attribute
CVF	Capacité Vitale Forcée
DAV	Drug Additionnal Vessel
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
DTU	Dose Throught Use
EFR	Evaluation de la Fonction Respiratoire
EOU	End Of Life
FDA	Food and Drug Administration
FP	Fluticasone propionate
FPM	Fine Particle Mass
GAN	Global Asthma Network
GDP	Guanosine di Phosphate
GINA	Global Initiative for Asthma Strategy
GMPc	Guanosine Mono Phosphate cyclique
GOLD	Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GR	Glucorticoïde-récepteur
GRE	Glucorticoïde-récepteur responsive element
GSK	Glaxo Smith Kline
Gαq	Sous unité α de la Protéine G
HAT	histone acetyl-transférase
HFA	1,1,1,2-Tetrafluoroethane
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukines
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Biomédicale
IP3	Inositol 3-Phosphate
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITSC	Immunothérapie sous-cutanée
ITSL	Immunothérapie sublinguale
MDI	Metered Dose Inhaler
N/A	Non applicable
N/C	Non conforme
OOS	Out Of Spécification
PA	Principe(s) actif(s)
RH	Relative Humidity
SX	Salmétérol xinafoate
TOTAO	Traitement de l'Ordre de Travail Assisté par Ordinateur
VEMS	Volume expiratoire maximale seconde

I. Introduction

Les maladies pulmonaires comme l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive touchent de plus en plus de patients à travers le monde. Leur gravité et leur prévalence montre une tendance à l'augmentation au fil des années avec l'augmentation de la pollution atmosphérique. (1,2)

Les mécanismes physiologiques de ces maladies sont bien connus aujourd'hui. De nombreux traitements ont été développés au fil des années permettant aux patients de vivre avec leur maladie sans amener à une guérison complète.

Ces traitements symptomatiques ciblent aujourd'hui la quasi-totalité des mécanismes biologiques connus. Toutes les voies d'administration ont été explorés, de la prise orale à l'intraveineuse en passant par la voie inhalée.

Les médicaments par voie inhalée font partie de toutes les lignes de traitements actuellement recommandées en France. Ces traitements, dont la fabrication et le contrôle qualité sont des technologies maîtrisées depuis bientôt 60 ans, présentent encore des défis. Les articles de conditionnement primaire s'améliorent et permettent d'assurer l'accessibilité aux patients de médicaments couvrant plusieurs mois de traitement, facilement transportable et d'efficacité rapide.

Pour faire face aux défis de l'industrie et à la demande croissante en produit de santé, des transferts industriels sont réalisés au sein de GSK. Ces transferts visent à augmenter le nombre de site fabriquant un même médicament pour assurer une production continue pour les patients et éviter les ruptures de marchés.

Dans cet objectif, a été initié en 2018 le transfert de la production du médicament en aérosol pressurisé Advair® sur le d'Evreux en France. Bien que déjà fabriqué sous le format Sérétide® à Evreux, ce transfert a présenté des complexités nouvelles afin d'optimiser sa fabrication, améliorer les performances du produit et changer les articles de conditionnement primaire.

Ces derniers points seront présentés dans cette thèse à travers une revue des résultats générés à Evreux et des optimisations proposées par l'équipe ayant travaillé sur ce transfert.

II. Généralités sur les maladies pulmonaires et leurs traitements

1. Physiopathologie pulmonaire

1.1. Physiologie pulmonaire

1.1.1. *La respiration*

Plusieurs organes sont à l'origine de l'acheminement de l'oxygène jusqu'aux globules rouges. La respiration, acheminant l'oxygène dans les poumons puis aux globules rouges, est composée de deux phases : l'inspiration et l'expiration.

Lors de l'inspiration, l'air transitionne à travers la bouche, la gorge puis la trachée pour arriver jusqu'aux poumons. Une phase de détente du diaphragme et de la cage thoracique a lieu permettant l'entrée de l'air dans les poumons (Figure 1).

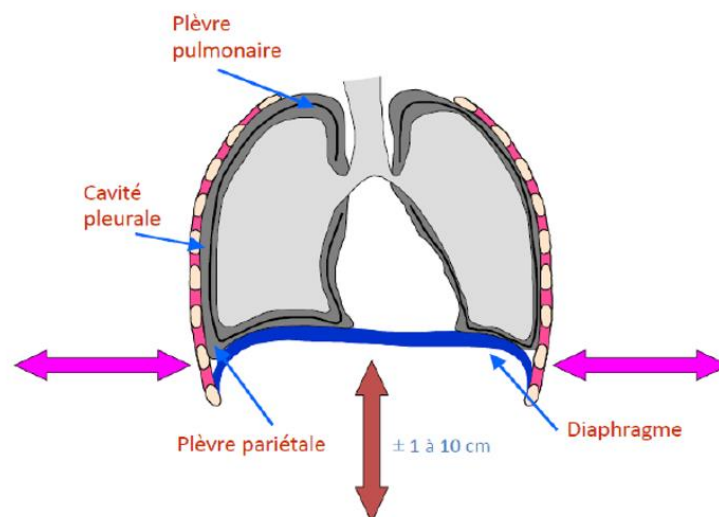


Figure 1. Phase d'inspiration pulmonaire et mouvement anatomique de la cage thoracique (3)

L'inspiration est la phase active de la respiration suivant un ordre précis :

- Contraction des muscles du diaphragme et intercostaux externe,
- Augmentation du volume de la cage thoracique,
- Augmentation du volume pulmonaire à travers le déplacement de la plèvre,
- Diminution de la pression intra-alvéolaire qui devient inférieure à la pression atmosphérique.

Lors de l'expiration, l'air présent dans les poumons est expulsé vers l'extérieur. C'est une phase passive basée sur plusieurs éléments physiologiques :

- L'élasticité du parenchyme pulmonaire et de la cage thoracique souhaitant revenir à leurs positions initiales pour donner suite à l'augmentation du volume de cette dernière,
- Augmentation de la pression alvéolaire qui devient supérieure à la pression atmosphérique,
- Restitution de la force accumulée durant la phase d'inspiration par la plèvre pariétale.

Les cycles respiratoires permettent l'acheminement d'entre 5 à 7 L d'air par minutes dans les poumons. La fréquence de ses cycles va dépendre de l'âge de la personne : environ 40 par minutes pour un nouveau-né contre 14 pour un adulte.

La respiration, en lien avec l'hématose, va permettre d'apporter l'oxygène présent dans l'air au niveau de la circulation sanguine, de le fixer au globule rouge et de le transporter aux différents organes du corps. A leur retour dans les poumons, les globules rouges seront chargés en dioxyde de carbone (CO_2) qui sera expulsé de l'organisme par les poumons. Ces mécanismes sont résumés dans la Figure 2.

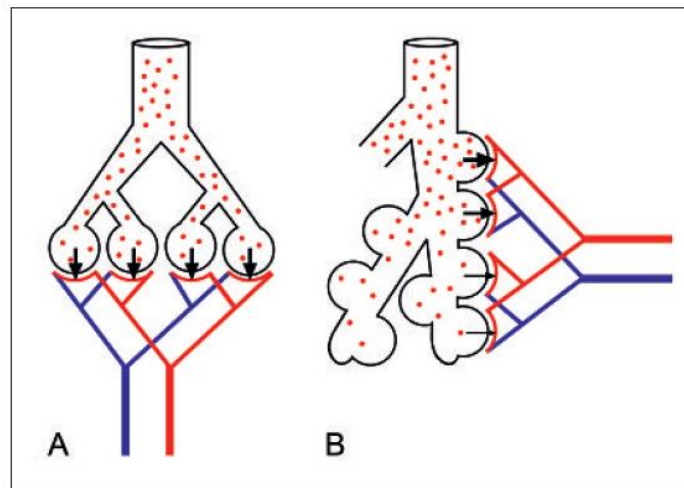


Figure 2. Modèle de la perfusion pulmonaire avec en bleu, le circuit correspondant dioxyde de carbone et en rouge, le circuit correspondant à l'oxygène. (a) Ventilation et perfusion en parallèle. (b) Ventilation en série et perfusion en parallèle (4)

Ces échanges gazeux nécessitent une surface importante qui est obtenue par subdivision de l'arbre pulmonaire en zones.

1.1.2. Les poumons et l'arbre pulmonaire

Les poumons sont de formes pyramidales et présentent des sillons qui les partagent en lobes (Figure 3). Le poumon droit présente 3 lobes et le poumon gauche 2. Ces lobes se divisent en lobules pulmonaires où les unités fonctionnelles des poumons sont présentes. Cette architecture est ce que l'on appelle l'arbre pulmonaire.

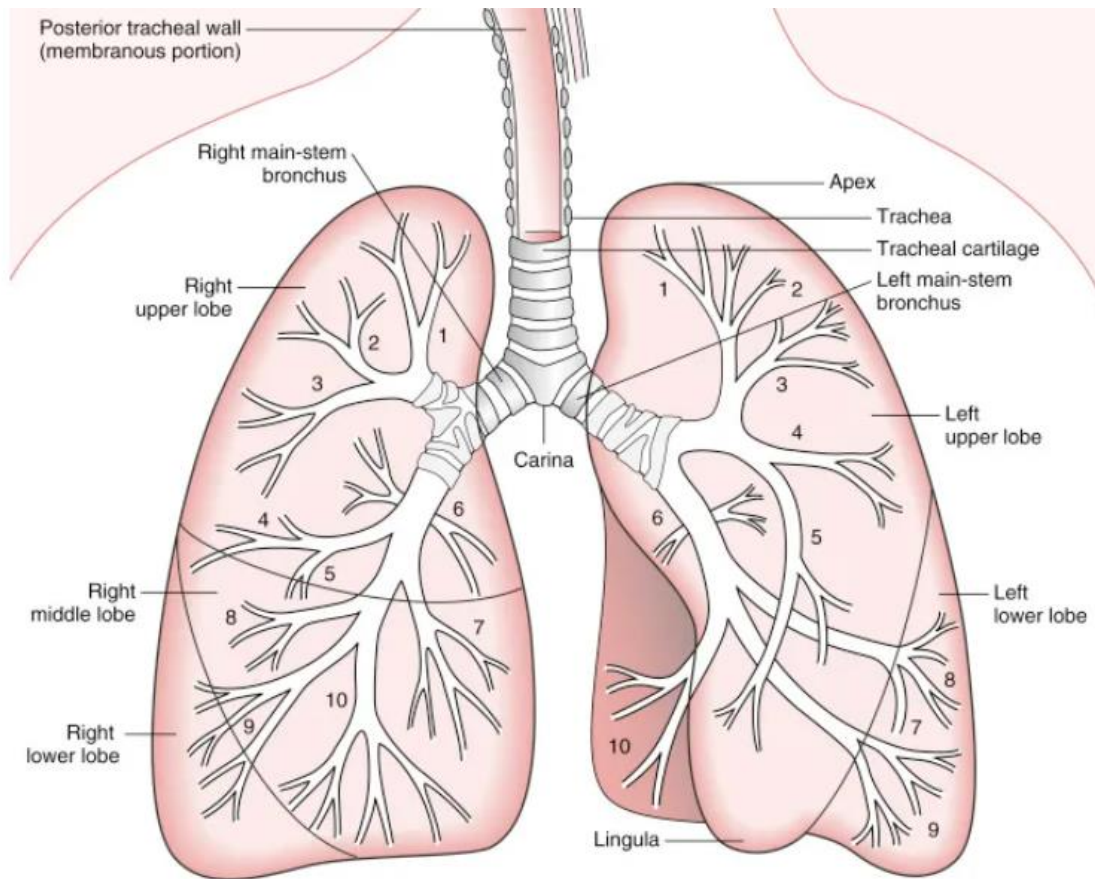


Figure 3. Schéma des poumons (5)

L'arbre pulmonaire peut être réparti en deux zones : la zone de conduction, la zone de transition et la zone de respiration (4,6–10). La zone de conduction ne permet pas d'échange gazeux entre le sang et l'air mais uniquement le transport de l'air dans les étages inférieurs des poumons. Cette zone présente les 16 premières divisions de l'arbre bronchique : les bronches souches (une part côté), lobaires (trois à droites et deux à gauche), segmentaires (dix par poumons), lobulaires et terminales. La zone de transition va permettre de commencer les échanges gazeux de manière moins efficace que la zone de respiration tout en conduisant l'air à cette dernière. Elle contient uniquement les bronchioles respiratoires. La zone de respiration va elle permettre de réaliser les échanges gazeux de façon efficace grâce à sa grande surface d'échange (~100 m²). Cette zone présente les divisions suivantes : conduits alvéolaires, atrium alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles.

L'organisation de l'arbre bronchique présentée ci-dessus est schématisée dans la Figure 4.

	Generation		Diameter, cm		Length, cm		Number		Total cross sectional area, cm ²
Conducting zone	Trachea	0	1.80	12.0	1	2.54			
	Bronchi	1	1.22	4.8	2	2.33			
		2	0.83	1.9	4	2.13			
		3	0.56	0.8	8	2.00			
	Bronchioles	4	0.45	1.3	16	2.48			
		5	0.35	1.07	32	3.11			
Transitional and respiratory zones	Terminal bronchioles	16	0.06	0.17	6×10^4	180.0			
	Respiratory bronchioles	17							
		18							
		19	0.05	0.10	5×10^5	10^3			
	Alveolar ducts	T ₃ 20							
		T ₂ 21							
		T ₁ 22							
	Alveolar sacs	T	0.04	0.05	8×10^6	10^4			

Figure 4. Modèle de l'arbre bronchique humain de la trachée aux sacs alvéolaires (5,11,12)

Les zones de transition et de respiration vont ainsi permettre les échanges gazeux à l'aide des cellules spécialisées constituant leurs parois.

1.1.3. Epithélium pulmonaire et récepteurs cellulaires

Comme présenté précédemment, chaque zone pulmonaire présente ses spécificités pour les échanges gazeux et donc des cellules associées. Nous retiendrons, pour la zone de conduction les cellules ciliées et à mucus, pour la zone transitoire les cellules musculaires lisses et de Clara et enfin pour la zone respiratoire les pneumocytes de types I et II (Figure 5). (3)

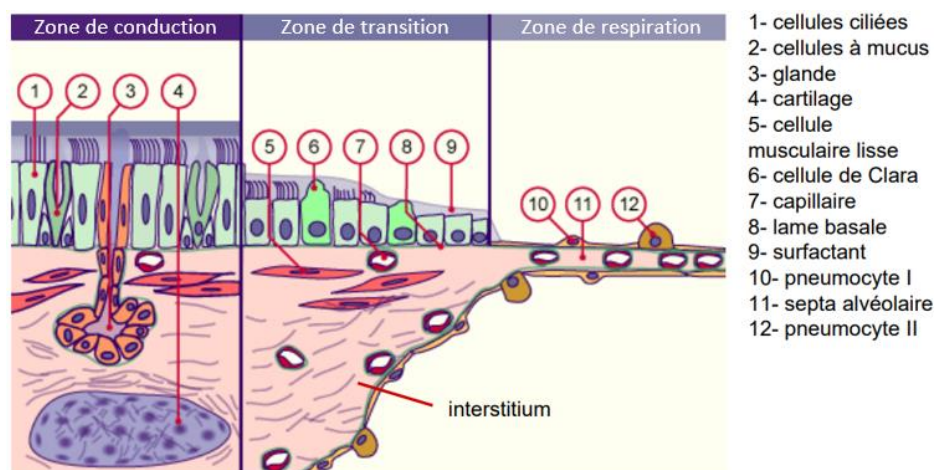


Figure 5. Schéma de l'épithélium pulmonaire en descendant dans l'arbre bronchique adapté de (13,14)

Les cellules à mucus vont permettre de générer un mucus fluide piégeant les particules inhalées. Il est constitué en grande partie d'eau mais aussi de O-glycoprotéines appelées mucines donnant ces propriétés gélifiantes (15). Les cellules ciliées vont offrir une protection face aux contaminants extérieurs en permettant leurs expulsions vers l'extérieur des poumons. Ce mécanisme est permis par un mouvement coordonné vers l'extérieur des poumons. Chaque cellule ciliée comporte environ 200 cils réalisant 12 battements par secondes.

La zone de transition présente une quantité plus faible de mucus avec une transition vers un surfactant et une différenciation des cellules ciliées en cellules de Clara. Les cellules de Clara vont jouer un rôle triple :

- Détoxification des bronches et alvéoles face aux contaminants non éliminées dans la zone de conduction,
- Sécrétion de la protéine SCGB1A1 offrant une protection de l'épithélium en remplaçant le mucus, agissant comme immunomodulateur et anti-oxydant (16–19),
- Régénération de l'épithélium pulmonaire car elles sont des cellules progénitrices facultatives (20).

La zone de respiration contient les pneumocytes de type I et II (21–24). Les premiers recouvrent 90% de la surface alvéolaire totale développant une très grande surface d'échange totale. Ce sont ces cellules qui vont permettre la diffusion passive des gaz. Les pneumocytes de type II vont être enchâssés entre les pneumocytes de type I et vont sécréter du surfactant protégeant les alvéoles des derniers contaminants restants. Ce surfactant va permettre :

- De réduire la cohésion des molécules d'eau,
- D'éviter le passage du plasma dans l'espace extra-cellulaire et donc de causer un œdème,
- D'empêcher l'affaissement des alvéoles lors de l'expiration.

Des cellules musculaires lisses, aussi appelées muscle de Reissessen, sont présentes dans la zone de conduction et de transition (25,26). Elles sont disposées en faisceaux et permettent de contrôler le diamètre d'ouverture des bronches aux bronchioles. Elles sont responsables d'une grande variété de maladies pulmonaires et vont permettre leurs caractérisations (27). Leur contraction va être responsable de la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant : l'asthme (28).

1.2. L'asthme

1.2.1. Prévalence

L'asthme est une maladie non transmissible affectant toutes les tranches d'âges dont la prévalence augmente depuis plusieurs années et particulièrement chez les jeunes enfants (29). Le rapport de 2022 du réseau mondial de l'asthme fait trois constats (1) :

- Une difficulté importante de la détermination de la prévalence mondiale de la maladie dû à des disparités de diagnostic,
- Des disparités entre les pays industrialisés, émergents et en développement (Figure 6),
- Une prévalence croissante chez les enfants âgés de 6 à 13 ans.

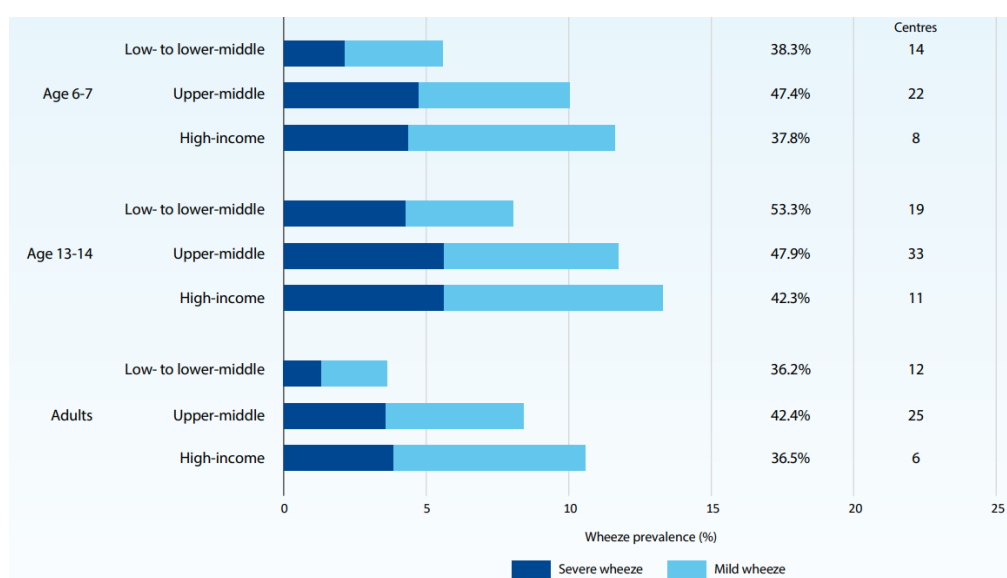


Figure 6. Résultats de l'étude GAN Phase I représentant la sévérité de l'asthme en fonction de l'âge et selon les revenus des ménages (1,30)

Deux études multicentriques ont tenté d'estimer la prévalence de cette maladie : ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) et GAN (Global Asthma Network) (30,31). Ces études ont montré une prévalence de l'asthme dépassant 20% en Amérique du Sud et Centrale et en Afrique. Certains pays développés comme les Etats-Unis d'Amérique ou l'Angleterre montre la même prévalence (Figure 7).

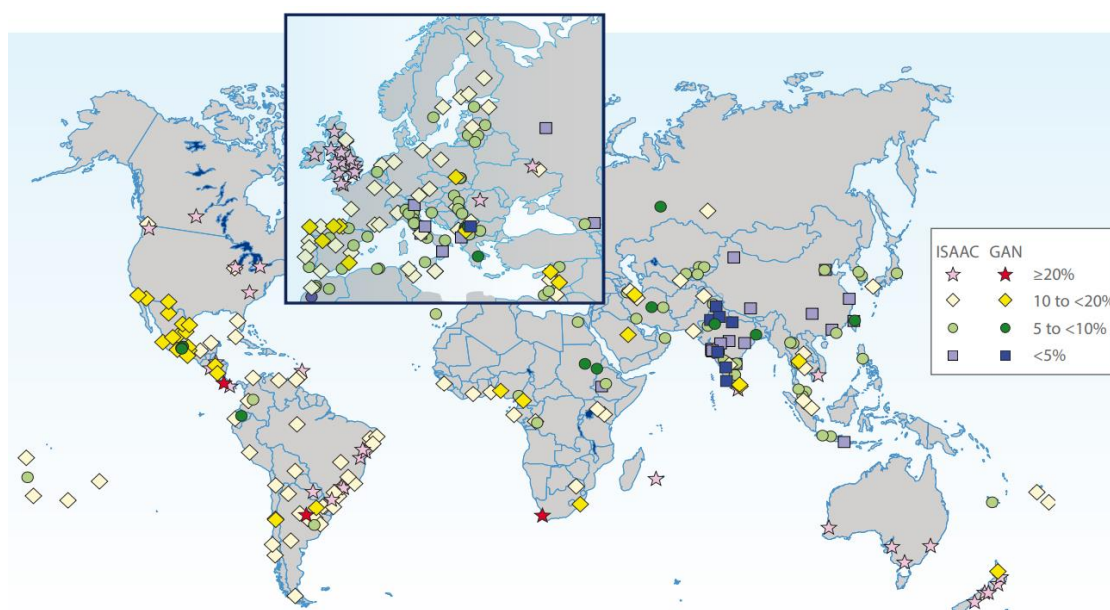


Figure 7. Prévalence de l'asthme chez 157 784 les adolescents de 13 à 14 ans dans le monde (1,28,31)

En France, deux études ont été conduites, la première en 1998 et la seconde en 2006, pour déterminer la prévalence de l'asthme dans la population générale. Les personnes sont considérées comme asthmatique dans ces études si dans les 12 mois précédents l'enquête, elles ont souffert de l'asthme. La prévalence de l'asthme est donc passés de 5,8% à 6,7% et la prévalence de personne ayant été asthmatique de 8,2% à 10,2% (Figure 8).(32,33)

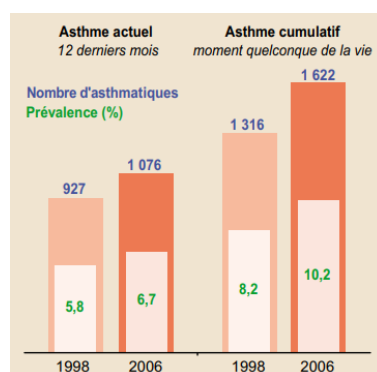


Figure 8. Prévalence de l'asthme en France en 1998 et 2006 (33)

En 2022, l'asthme est encore responsable de 60 000 hospitalisations par an et 1 000 décès en France (34).

1.2.2. Physiopathologie de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique, non transmissible, résultant d'une bronchoconstriction et d'une inflammation physiologique ou allergique. Cette maladie présente des moments de crises dont l'intensité varie selon le patient.

Ils existent de nombreux éléments déclenchants liés à l'environnement comme les pollens, les allergènes animaliers (poils de chats, chiens, ...), les solvants ou encore les polluants émis par les voitures ou l'industrie. En réponse à ses éléments déclenchants, les bronches des asthmatiques étant hypersensibles, une inflammation intense va avoir lieu (35). Cette inflammation va être suivie d'une mobilisation des cellules inflammatoires, les éosinophiles. Une résultante de cette inflammation est une sur-excrétion du mucus au niveau des bronches. Ce mucus va rendre plus complexe la respiration et nécessiter une expectoration par le patient.

En réponse à ces facteurs déclenchants et à l'inflammation des bronches, une bronchoconstriction va se produire. Ce mécanisme a pour objectif de protéger les bronches face à d'autres polluants. Cette bronchoconstriction est temporaire et s'estompent après plusieurs minutes voire heures selon les individus.

Tout ce mécanisme peut être résumé par la Figure 9 ci-dessous.

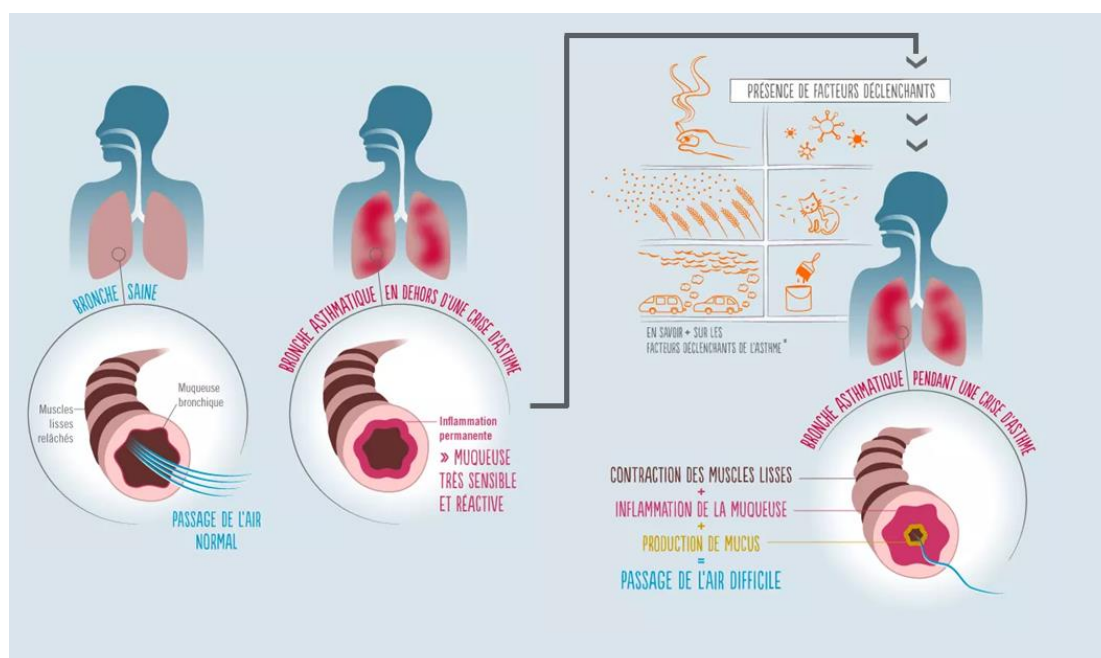


Figure 9. Schéma résumé de l'asthme et de ces facteurs déclenchants adapté de Ameli.fr (34)

L'asthme peut se répartir en deux phases (Figure 10) : une phase immédiate et une phase retardée (36).

La phase immédiate (Figure 10, partie verte) est initiée par les facteurs déclenchants de l'asthme (allergène). Des anticorps à l'immunoglobuline E vont être libérée par les cellules plasmatisques. Ces anticorps vont se fixés aux mastocytes qui vont libérés des cytokines de l'inflammation : histamine, prostaglandines et leucotriènes. L'histamine et les prostaglandines vont aussi provoquer la contraction des cellules musculaires lisses (37). La bronchoconstriction a lieu pouvant conduire jusqu'au bronchospasme.

La phase retardée (Figure 10, partie bleue), se déroulant dans les heures suivant la phase immédiate, découle de la mobilisation des cellules immunitaires du corps humain. Les lymphocytes pulmonaires vont parallèlement libérés des interleukines qui vont attirer les polynucléaires éosinophiles et basophiles, les lymphocytes T et les mastocytes. Ces cellules immunitaires vont activer les mécanismes cellulaires de l'inflammation en sécrétant des interférons γ , TNF α (*Tumor Necrosis Factor*), des prostaglandines, des facteurs de croissances cellulaires (GM-CSF), des molécules d'adhésion cellulaires (VCAM) et des facteurs d'agrégations plaquettaires (thromboxane). Ces molécules vont aggraver la bronchoconstriction, endommager l'épithélium pulmonaire et provoquer l'inflammation chronique des bronches. (38–41)

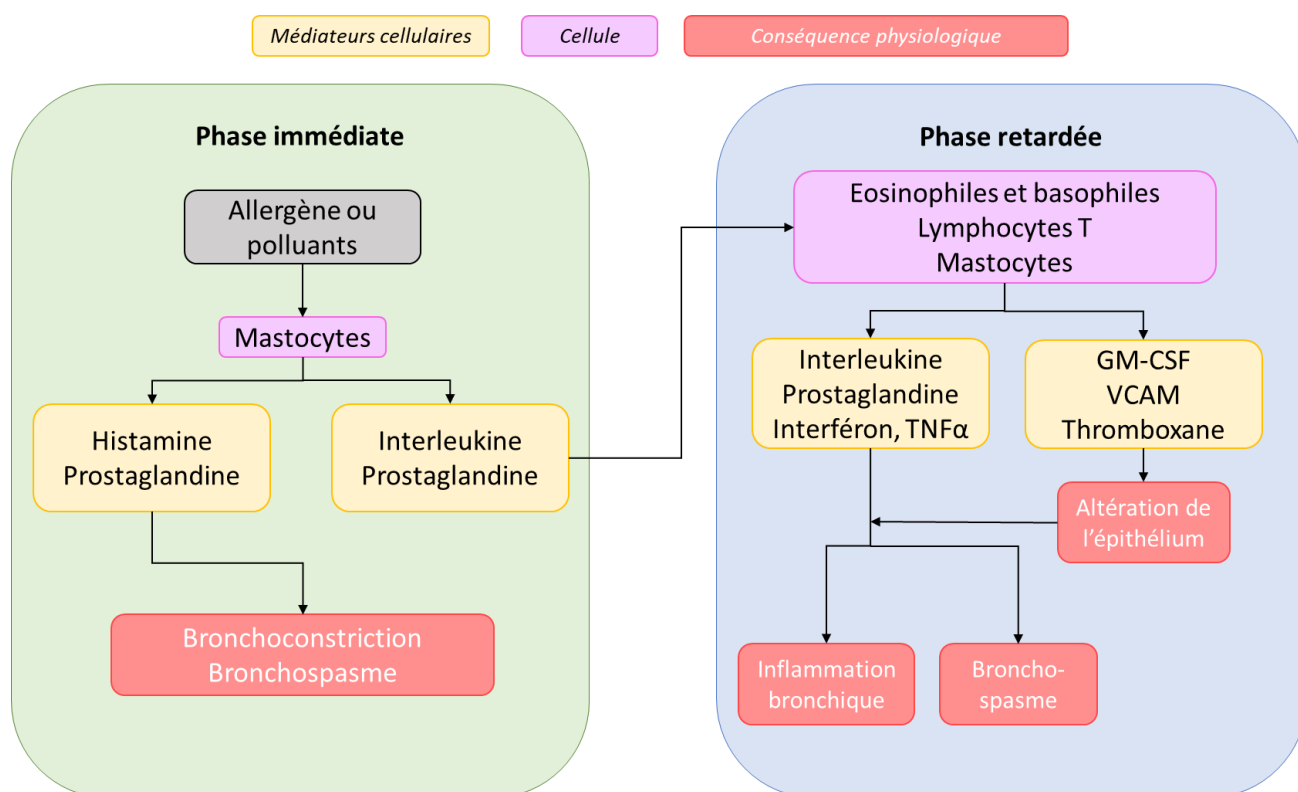


Figure 10. Schéma simplifiée des phases de l'asthme avec les médiateurs cellulaires, les cellules impliquées et les conséquences physiologiques

En supplément des facteurs environnementaux, des facteurs de risques génétiques pour l'asthme ont été identifiés (35). Succinctement, nous retiendrons les éléments suivants :

- Les chromosomes 5, 6, 11 et 12 sont impliqués dans des prédispositions à l'asthme en jouant sur l'affinité des récepteurs aux immunoglobulines E ainsi que sur les récepteurs β_2 -adrénergiques.
- Le chromosome 20 jouerait un rôle dans l'asthme à travers l'hypersensibilité pulmonaire.

- Des jumeaux monozygote (provenant du même ovule) auront une concordance de la gravité de leur asthme supérieure à des jumeaux hétérozygote (provenant de deux ovules différents),

1.2.3. Classification des formes d'asthme

Les classifications proposées pour l'asthme varient selon les pays et les organismes de santé les définissant. Deux formes seront à retenir : l'asthme aigu grave et l'asthme chronique.

L'asthme aigu grave, ou crise d'asthme, se diagnostique par une hypersudation, un usage des muscles respiratoires accessoires du cou, une fréquence respiratoire anormalement élevée (de l'ordre de 30 respirations par minutes) et une tachycardie à plus de 120 battements par minutes (42). Cette situation est due à l'aggravation progressive au fil des heures voire des jours d'un asthme chronique mal traité.

L'asthme chronique est classé en plusieurs niveaux différents selon la dégradation de la fonction pulmonaire. Ces niveaux, définies par la Global Initiative for Asthma Strategy (GINA) sont aux nombres de cinq et définies en fonction : des symptômes diurnes, des symptômes nocturnes et de l'évaluation de la Fonction Respiratoire (EFR) (29,43). L'EFR sera étudiée à un débitmètre permettant de déterminer le volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) et la variabilité du débit expiratoire de pointe (DEP). Le Tableau I résume cette classification.

Tableau I. Classification des formes de l'asthme chronique selon GINA, traduit et adapté de (44)

Sévérité	Symptômes diurnes	Symptômes nocturnes	Fonction pulmonaire
Asthme intermittent	≤ 2 fois par semaine	≤ 2 fois par mois	VEMS ≥ 80% théorique DEP < 20%
	Crises brèves et d'intensité variable Asymptomatique entre les crises		
Asthme léger	> 2 fois par semaine	> 2 fois par mois	VEMS ≥ 80% DEP 20 à 30%
	Retentissement sur le sommeil et l'activité		
Asthme persistant modéré	Quotidiens	> 1 fois par semaine	60% < VEMS < 80% DEP > 30%
	Prise quotidienne de β ₂ de courte durée d'action Activité limitée		
Asthme sévère	Continus	Fréquents	VEMS ≤ 60% DEP > 30%
	Crises fréquentes Activité physique limitée		

1.3. La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

1.3.1. Prévalence de la BPCO

La BPCO est définie par comme une maladie pulmonaire chronique courante qui se manifeste par des symptômes respiratoires persistants d'apparition progressive. Elle est liée à un syndrome obstructif permanent et progressif des voies aériennes limitant le débit d'air dans l'arbre bronchique. (45,46)

Une initiative mondiale a été initiée en 1998 afin de d'harmoniser la détection de cette maladie et sa prise en charge : *Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Le diagnostic de la BPCO homogène entre les différents pays et se fait uniquement par l'EFR et non par une combinaison de symptôme en plus de l'EFR. La majorité des données nationales montrent une prévalence supérieure à 6% à travers le monde, une plus grande proportion de fumeurs et ex-fumeurs sont atteints (2).

Ainsi, une estimation mondiale de la prévalence de la BPCO en 2010 a été réalisée dont les résultats ont montré que 384 millions de personnes étaient atteintes soit 11.7% de la population mondiale (47). Il est estimée que cette maladie tue annuellement 3 millions de patients et qu'elle sera responsable de 4.5 millions de morts en 2030 (48,49).

Des études multiples sont réalisées dans les différents pays. Aux USA, une disparité selon les sexes est constatée avec 9.23% de la population masculine qui est atteinte de BPCO contre 6.16% pour les femmes. (50)

En France, il reste encore difficile de définir la prévalence de la BPCO mais des modèles estiment une augmentation progressive au fil des ans des patients atteint de la BPCO. Une étude réalisée en 2005 a déterminé qu'avec une prévalence de 84.51 pour mille personnes atteintes de cette maladie, qu'il y aurait environ 95.76 pour mille patients atteint de BPCO en 2025. Toujours selon cette étude, les patients de plus de 75 ans sont la population la plus impacté par cette maladie. (51)

Grâce aux données CepiDC de l'INSERM, il est estimé qu'en 2006, 16 500 décès étaient lié à la BPCO. Le taux d'hospitalisations a augmenté entre 1998 et 2006 comme le montre le programme de médicalisation des systèmes d'informations qui fait état de 69 000 en 1998 contre 112 000 hospitalisations en 2006 pour cause de BPCO. Des disparités selon les régions sont à constater avec un taux plus élevé dans les régions du Nord et de l'Est ainsi que la Bretagne. Il est ainsi possible d'estimer qu'entre 5 et 10% de la population française est atteinte de la BPCO aujourd'hui. (52)

La France reste le pays le moins touché d'Europe selon des méta-analyses (Figure 11). Une étude a interrogée 2 288 personnes et montré que 9.2% sont atteints de BPCO au stade 0 ; 1.0% au stade 1 et 0.5% au stade 2 ou 3 (les stades de la BPCO sont présentés en paragraphe 1.3.4). (53)

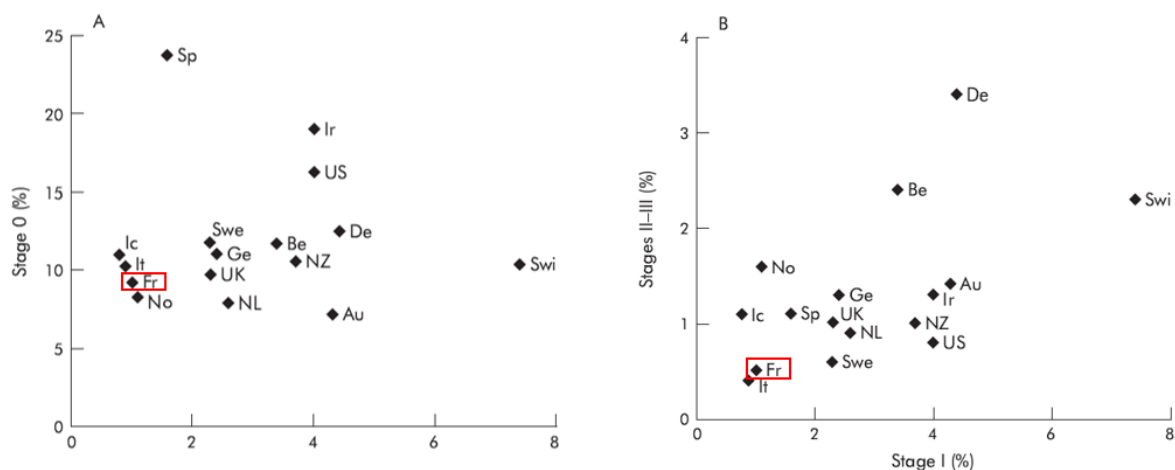


Figure 11. Prévalence rétrospective des différentes formes de BPCO dans les pays Européens entre 1991 et 1993 avec, encadré en rouge, la position de la France. (53)

1.3.2. Physiopathologie de la BPCO

Selon les patients, la BPCO va être une association d'une diminution du diamètre des bronchioles et d'une destruction des alvéoles pulmonaires. Une réaction inflammatoire est aussi présente par l'inhalation de toxiques divers (tabac, pollen, microparticules, ...) ainsi qu'une sur-excrétion de mucus associée à une diminution au niveau des bronchioles (45,54–56). Elle est marquée par un :

- Un déclin accéléré de la fonction respiratoire,
- Un risque d'exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- Un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne notamment liée à la dyspnée

Cette maladie devient handicapante pour les patients à partir de 40-50 ans et se témoignent par un essoufflement, une toux chronique et des expectorations. La toux sera productive durant au moins 3 mois sur une période de 2 années consécutives. L'obstruction bronchique peut s'expliquer par : un œdème, l'inflammation des bronches, le mucus, l'hyperréactivité bronchique, l'hypertrophie du muscle lisse péribronchiolaire, une fibrose et une distorsion des bronches, la destruction des fibres élastiques alvéolaires (2,27,45,54,55). Ces mécanismes sont résumés dans la Figure 12.

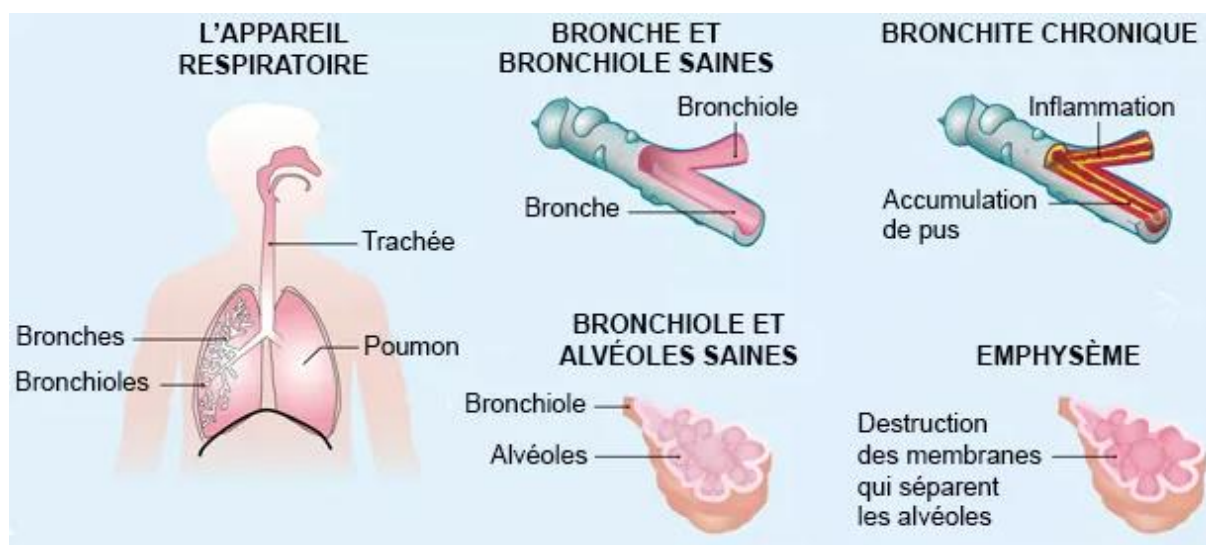


Figure 12. Comparaison d'un arbre respiratoire sain et d'un arbre respiratoire atteint de BPCO (57)

Les mécanismes inflammatoires et allergiques associées sont similaires à ceux de l'asthme présentées dans le paragraphe II.1.2.2

1.3.3. *Éléments déclenchants et facteurs de risque*

La BPCO est une maladie touchant une grande partie de la population. Cette forte prévalence est liée à de multiple facteur de risque et éléments.

Le premier facteur de risque est le tabagisme qui va apporter des polluants en grande quantité au niveaux pulmonaire et entretenir une inflammation régulière. La pollution environnementale vient ensuite aggraver la situation par la présence de polluants extérieures qui vont pénétrer à petite doses et quotidiennement dans l'arbre bronchique. Les métiers en milieu miniers ou agricoles vont aussi être des facteurs de risque par la présence de microparticules irritantes et de pollens. (2,35,53,58)

La Société de Pneumologie de Langue Française a ainsi proposé une liste de facteurs pronostiques de la maladie et des paramètres à surveiller (Tableau II). En plus du tabagisme, la performance physique, la présence de comorbidités et l'état physiologique du patient sont pris en compte pour déterminer la gravité de la BPCO.

Tableau II. Facteurs pronostiques de la BPCO et les paramètres associées pour un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge (45)

Facteurs pronostiques	Paramètres
Clinique	Sévérité de la dyspnée Toux et expectoration Sédentarité (<i>marche ou vélo < 2h / semaine</i>)
Tabac	Absence de sevrage tabagique
Exacerbations	Fréquence et sévérité
Fonction respiratoire	VEMS (< 50%)
Performance à l'exercice	Test de marche de 6 minutes
Etat nutritionnel	Indice de masse corporelle (IMC $\geq$ 21)
Hypertension pulmonaire	Clinique, échocardiographique ou hémodynamique
Comorbidités	Cardio-vasculaires Cancer bronchique Anémie Dépression, troubles cognitifs
Thérapeutique	Indication d'oxygénothérapie de longue durée Corticothérapie orale au long cours

Il a ainsi été proposée internationalement d'utiliser le score BODE pour déterminée la gravité de la BPCO (Tableau III). Ce score repose sur l'IMC (B), l'obstruction pulmonaire mesurée par la VEMS (O), l'intensité de la dyspnée évaluée par l'échelle modifiée du Medical Research Council (D) et la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (E). Les résultats obtenus pour chaque catégorie de ce score s'additionnent et vont ainsi être associés à un risque de décès à 4 ans. (45)

Tableau III. Score de BODE pour la BPCO et risque de décès à 4 ans associé (45)

Score obtenu	0	1	2	3
B (kg.m ⁻²)	< 21	≥ 21	-	-
O (% de la valeur théorique)	≥ 65	50-64	39-49	≤ 35
D (0-4)	0-1	2	3	4
E (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Total obtenu	0 à 2	3 et 4	5 et 6	7 à 10
Mortalité à 4 ans (%)	15%	30%	40%	80%

1.3.4. Classification des formes de BPCO

Les différents éléments présentés précédemment ont permis de créer une classification mondiale de la BPCO. Ils reposent sur l'EFR à l'aide de la VEMS mais aussi du diagnostic du trouble ventilatoire obstructif. L'EFR est évalué à l'aide de la VEMS mais aussi de la capacité vitale forcée (CVF) qui est la quantité maximale d'air qu'un individu peut expirer après avoir inspirée le plus profondément possible.(27,45,46,2,53)

La classification utilisée est résumée dans le Tableau IV.

Tableau IV. Classification des stades de la BPCO en fonction de leur sévérité (45)

Stade	Diagnostic du trouble ventilatoire obstructif	EFR (% de la valeur prédite)
I : léger	$VEMS/CVF < 70\%$	VEMS ≥ 80% valeur prédite
II : modéré		50% ≤ VEMS ≤ 80% valeur prédite
III : sévère		30% ≤ VEMS ≤ 50%
IV : très sévère		VEMS < 30% valeur prédite Ou VEMS < 50% valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

1.4. Traitement pharmacologique de l'asthme et de la BPCO

1.4.1. Les broncho-dilatateurs

Les broncho-dilatateurs sont une classe thérapeutique dont l'objectif est de permettre une relaxation du muscle bronchique pour récupérer une fonction pulmonaire saine. Elle regroupe trois familles de molécules :

- Les agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques, visant à stimuler directement la relaxation musculaire, (59)
- Les inhibiteurs des phosphodiéstérases, visant à augmenter la concentration cellulaire en AMPc/GMPc et favoriser la relaxation musculaire, (60)
- Les antagonistes muscariniques, visant à inhiber la bronchoconstriction par inhibition compétitive de l'acétylcholine, (61)

La Figure 13 résume les mécanismes d'action physiologique de ces trois familles.

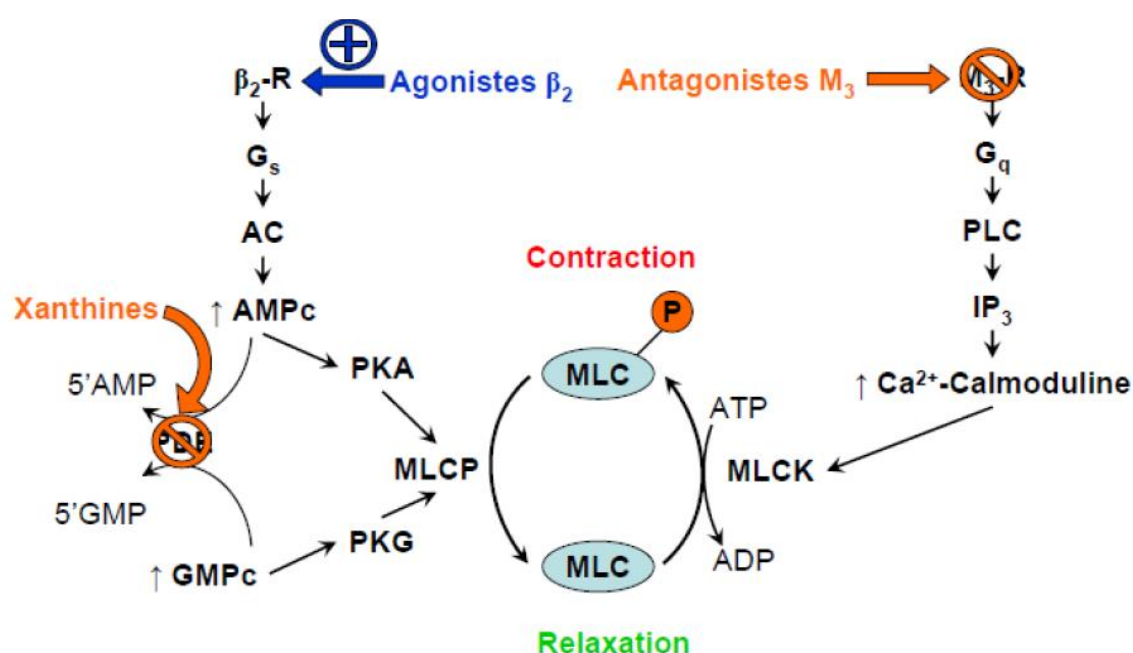


Figure 13. Mécanisme d'action physiologique des broncho-dilatateurs (62)

1.4.1.1. Agonistes β_2 adrénergiques

Les récepteurs β_2 adrénergiques sont situés aux niveaux des cellules musculaires lisses bronchiques. Leur activation va entraîner une relaxation des cellules de Reissessen mais aussi une diminution de la perméabilité vasculaire et une augmentation de la clairance du mucus pulmonaire. (59,63–65)

L'utilisation d'agonistes de ces récepteurs au long cours va provoquer deux effets : une désensibilisation homologue et hétérologue. Ces désensibilisations conduisent à leur usage conjoint avec des corticoïdes (§1.4.3.1) (66).

Les principes actifs β_2 -mimétiques sont réparties selon leur rapidité d'action. Les β_2 -mimétiques d'action rapide vont avoir un effet immédiat et une efficacité entre 4 et 8 heures. Le salbutamol (Ventoline[®], Airomir Autohaler[®]), le Fénotérol (Bronchodual[®]) et la Terbutaline (Bricanyl Turbuhaler[®]) appartiennent à ce groupe et seront administré pour lutter immédiatement face à une crise d'asthme. Les β_2 -mimétiques de longue durée d'action vont avoir un effet retardé d'environ 15 minutes et une efficacité d'environ 12 heures. Plus de molécules ont été développés dans ce groupe avec, de manière non exhaustive, le Formotérol (Asmelor Novolizer[®]), le Salmétérol (Serevent[®], Seretide[®]), Vilantérol (Anoro[®], Relvar[®], ...) ou encore le Bambutérol (Oxeol[®]). Les molécules à longue durée d'action vont être préconisées pour un traitement de fond de l'asthme ou de l'asthme d'effort par voie inhalée. (67)

Les effets indésirables de ces molécules vont se déclarer en cas de passage systémique avec :

- Une vasodilatation provoquant une hypotension, des céphalées, vertiges et palpitations,
- Une hyperglycémie par augmentation de la glycogénolyse hépatique,
- Une hypokaliémie si l'administration est par voie injectable.

Ces molécules sont contre-indiquées par voie inhalée si le patient présente une hypersensibilité, par voie orale si le patient est atteint d'Angor et par voie injectable s'il est atteint d'affections cardiaques.

1.4.1.2. Inhibition des phosphodiésterases

Les phosphodiésterases sont des enzymes intra-cellulaires régulant l'AMPc et le GMPc physiologique. Les xanthines en sont des inhibiteurs non spécifiques qui vont empêcher leur dégradation (60,68,69). L'augmentation de la concentration en GMPc au niveau des cellules de Reissessen va permettre de relaxer le muscle bronchique (Figure 13). Elles agissent de manières non spécifiques, provoquant plus d'effets indésirables, mais offrent une durée d'action supérieur aux β_2 -mimétiques présentées précédemment (§1.4.1.1).

Douze principes actifs appartiennent à cette classe pharmacologique mais seulement deux sont aujourd'hui autorisés à la commercialisation en France : la Théophylline (Dilatrane[®], Tedralan[®]) et l'Aminophylline (Trentadil[®]) (70). Ces molécules vont être préconisées pour le traitement de fond de l'asthme par voie orale ou par le traitement des crises d'asthme aiguë par voie injectable.

Leurs effets indésirables vont être doses dépendants. Ils peuvent être d'ordre digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), neurologiques (insomnies, nervosité, anxiétés) ou encore cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, troubles du rythme cardiaque).

Ces molécules sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 30 mois, chez les personnes présentant une intolérance connue et dans certaines associations médicamenteuses (Rifampicine, phénobarbital, cimétidine, fluconazole, ...).

1.4.1.3. Antagonistes muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont situés au niveau à l'intersection entre les neurones et les cellules effectrices du corps. Il en existe trois types (Figure 14) :

- M1 et M3, situé au niveau post-synaptique sur les cellules de Reissessen, les cellules de Clara et les pneumocytes,
- M2, situé au niveau pré-synaptique, ce sont des autorécepteurs permettant l'auto-régulation de la libération d'acétylcholine,

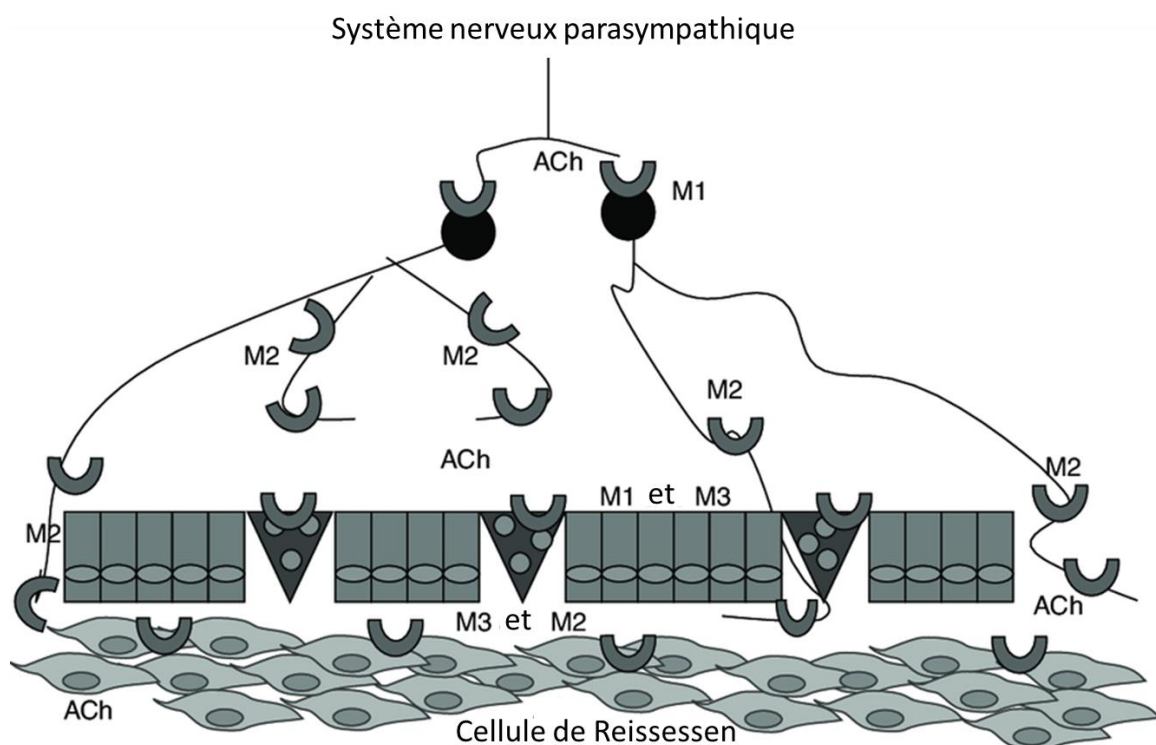


Figure 14. Schéma du système nerveux parasympathique pulmonaire. Ach : Acétylcholine. Traduit de (71)

Les antagonistes de ces récepteurs sont non spécifiques, comme les inhibiteurs de la phosphodiesterases (§1.4.1.2). Leur effet principal est visible au niveau de la zone de conduction de l'air (§1.1.2) et sont donc très peu impliqués dans l'asthme mais important dans

la BPCO. Leur antagonisation va permettre un effet triple sur les bronches : baisse de la sécrétion de mucus, diminution de la réaction inflammatoire et diminution des bronchospasmes provoquant par un stimuli (61,72,73).

Sept molécules actives sont recensées dans la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) comme anticholinergique pulmonaires. Seulement quatre possèdent une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) l'Ipratropium (Atrovent®), le Tiotropium (Spiriva®), le Glycopyrronium bromure (Seebri Breezhaler®) et l'Umeclidinium bromure (Incruse Ellipta®). Ces traitements sont principalement indiqués dans le traitement de la BPCO seul ou en association avec des β_2 -mimétiques. (74)

Les antagonistes muscariniques ne présentent pas d'interactions médicamenteuses connues aujourd'hui et des effets indésirables rares (bouche sèche et irritation pharyngée) grâce à leur utilisation par voie inhalée exclusivement.

1.4.2. Les médicaments médiateurs de l'inflammation

1.4.2.1. Agoniste inverse de l'histamine

L'histamine est une molécule physiologique pouvant se fixer à quatre récepteurs différents (75) :

- H₁, situé au niveau des muscles lisses, des endothéliums et du système nerveux centrales, régulant respectivement leurs contractions, vasodilatation et l'état d'éveil,
- H₂, situé dans les parois de l'estomac, régulation la sécrétion d'acide,
- H₃, situé au niveau pré-synaptique des neurones centraux, inhibant la libération d'histamine et d'autres neuromédiateurs,
- H₄, situé dans les cellules hématopoïétiques, permettant le chimiotaxisme des éosinophiles et des mastocytes et la libération d'interleukine 16.

Seul les récepteurs H₁ vont jouer un rôle dans la médiation de l'inflammation. Ils sont couplés à une protéine-G qui est responsable, entre autres, de la contraction musculaire. Leur activation va se dérouler en trois étapes (Figure 15) :

- a. Le récepteur est en conformation inactive fixant le GDP,
- b. Le récepteur est en conformation active,
- c. Le récepteur fixe de l'histamine ce qui libère la protéine G α_q qui entrainera une augmentation d'IP3 cytoplasmique et une contraction du muscle lisse bronchique

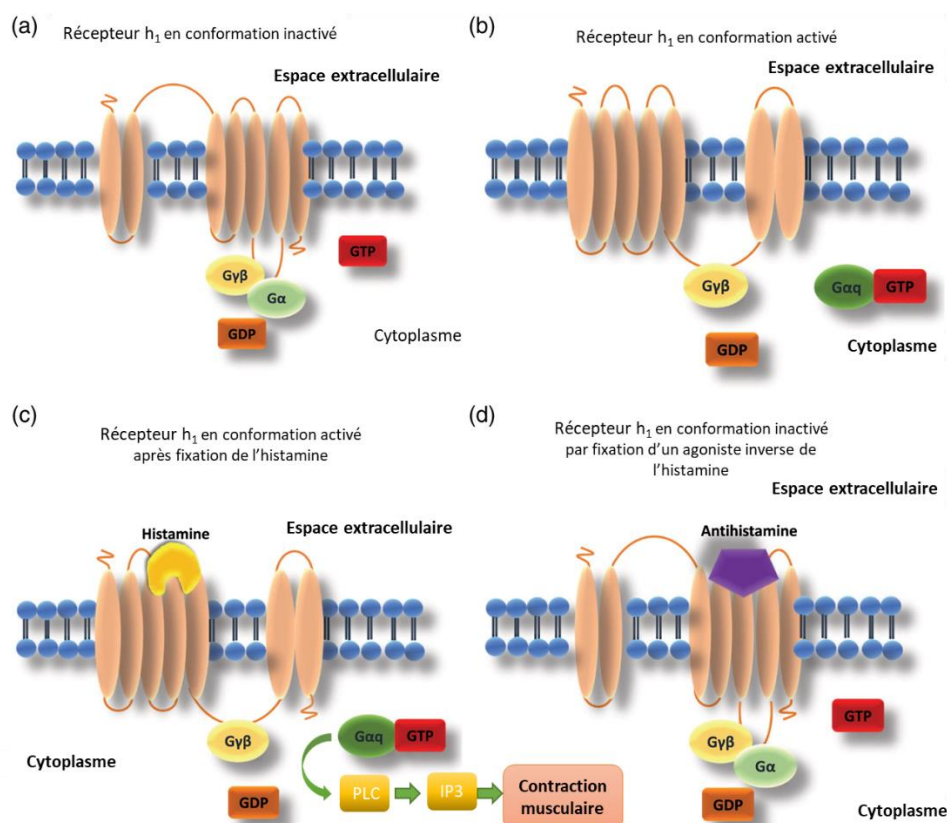


Figure 15. Mécanisme d'action des récepteurs H_1 à l'histamine et en présence d'histamine et d'agoniste inverse. Traduit et adapté de (75)

Le mécanisme d'action théorique des agonistes inverses de l'histamine (Figure 15, étape (d)) au niveau pulmonaire reste encore aujourd'hui discuté. Leurs effets seraient une inhibition de la bronchoconstriction en empêchant la fixation de l'histamine mais aussi lutter contre l'infiltration des éosinophiles en régulant la vasodilatation. (76–80)

Aujourd'hui, bien que comptant de nombreuses molécules étant indiqués dans la classification ATC, les antihistaminiques ne trouvent leur place dans le traitement des pathologies pulmonaire qu'en cas de rhinite allergique. (81,82)

De nombreux effets indésirables sont à notées lors de l'utilisation de ces médicaments comme une sédation, sécheresse buccale, des troubles digestifs, une irritabilité voir des insomnies. De plus, ces traitements vont avoir délai d'action d'environ un mois compliquant l'observance du patient.

1.4.2.2. Anti-leucotriènes

Les cystéinyl-leucotriènes sont des médiateurs physiologiques obtenus à partir d'acide arachidonique par l'intermédiaire de la 5 lipo-oxygénase(83). Ils vont être produits pas les mastocytes et les éosinophiles et agir sur de nombreux éléments pulmonaires (Figure 16) : augmentation de la sécrétion du mucus et diminution de sa clairance, recrutement des

éosinophiles, dilatation des vaisseaux sanguins provoquant un œdème, contraction des cellules musculaires lisses.

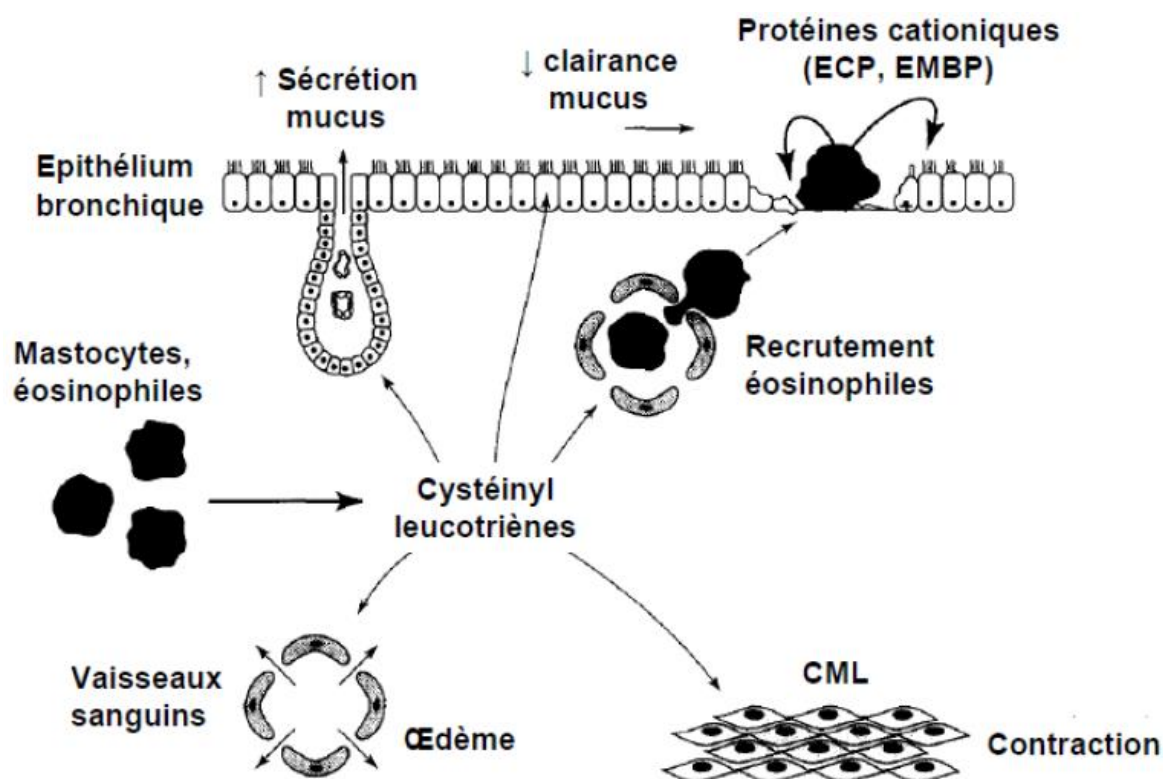


Figure 16. Mécanisme d'action des cystéinyl-leucotriènes (62)

Les antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes vont ainsi permettre une bronchodilatation, une diminution du mucus, de la perméabilité vasculaire et de la réponse inflammatoire par la diminution du recrutement des éosinophiles (78). Quatre molécules sont enregistrés dans la classe ATC : Zafirlukast®, Prankulast®, Ibudilast® et Montelukast® (84). Seul Montelukast® est actuellement commercialisé en France dans le traitement de fond de l'asthme, la prévention de l'asthme d'effort et la rhinite allergique saisonnière. Son efficacité est relativement faible et lente.

1.4.3. Diminution de l'inflammation

1.4.3.1. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des molécules extrêmement lipophile, facilitant leur perméation dans la cellule, agissant au niveau cytosolique par l'absence de récepteur membranaire. Une fois fixée à leur récepteur, le complexe glucocorticoïde-récepteur (GR) va diffuser dans le milieu cytoplasmique et agir au niveau du noyau en activant ou réprimant des gènes de l'inflammation (Figure 17). (85,86)

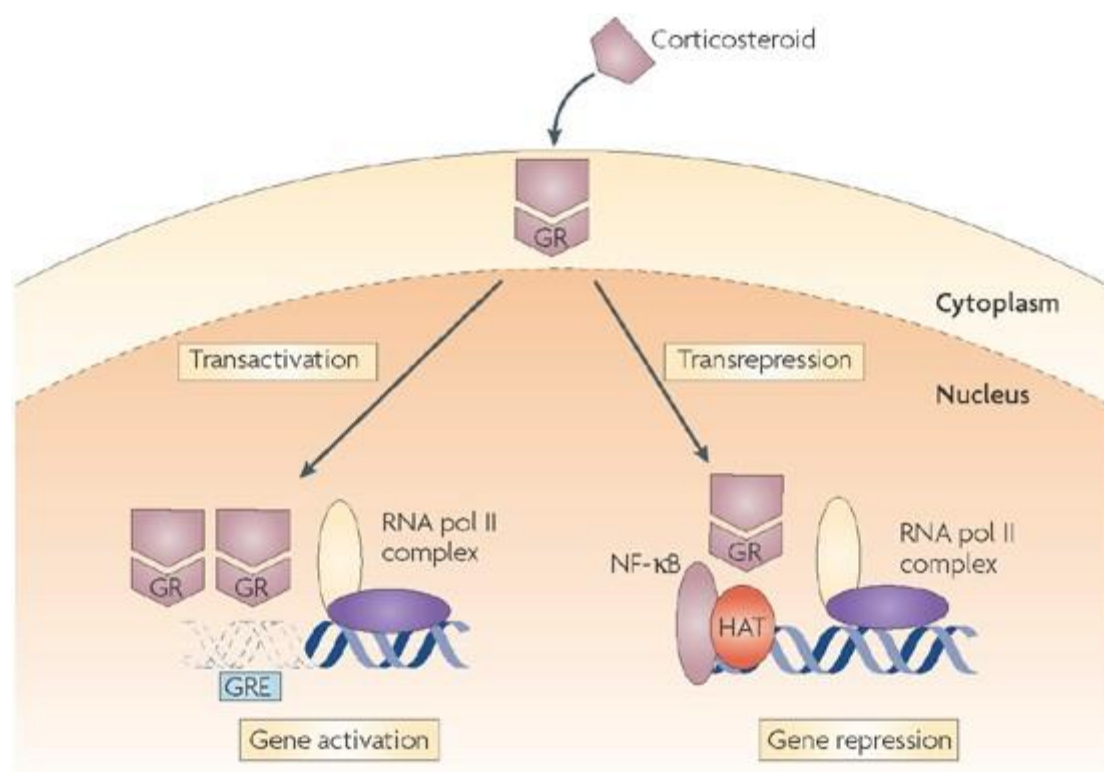


Figure 17. Mécanisme d'action des corticoïdes au niveau cytosolique (86)

La fixation de GR sur des gènes contenant des éléments de réponses à GR (GRE) va activer la transcription de molécules pro-inflammatoire et de récepteurs β_2 -adrénergiques. Son interaction au niveau de l'ADN avec des histones acetyl-transférase (HAT) va permettre une répression de l'inflammation en inhibant les gènes pro-inflammatoires.

Neuf molécules appartiennent à la classe ATC des glucocorticoïdes indiquées pour les poumons : Béclométhasone (Beclojet®, Becotide®, Miflasone®, ...), Budesonide, Flunisolide, Bétaméthasone, Fluticasone Propionate (Flixotide®) et Fluticasone Fuorate (Relvar®), Triamcinolone, Mometasone (Asmanex Twisthaler®) et Ciclesonide (Alvesco®) (87).

Ces molécules peuvent être administrées par voie orale pour des cas sévères, voie intra-veineuse pour les cas graves et par voie inhalés pour des traitements de fond. Leur mécanisme d'action permettant une augmentation du nombre de récepteur β_2 -adrénergique font d'elle des molécules très intéressantes en association dans le traitement de l'asthme. De nombreux effets indésirables sont associées à ces molécules avec des irritation locale transitoire, une gêne pharyngée, de la toux, une raucité de la voix, des candidoses oro-pharyngées (nécessité de se rincer la bouche après une prise par voie inhalée). Elles vont même être contre-indiquées en cas de tuberculose pulmonaire pour éviter de diminuer la réponse immunitaire, et d'ulcère gastro-duodénal.

1.4.3.2. Cromones

Les cromones agissent localement au niveau de la muqueuse bronchique de manière encore mal élucidée. Leurs mécanismes d'action est relativement court et semblerait lié à une désensibilisation des mastocytes pulmonaires. Ces molécules inhiberaient le flux d'ions chlorure aux niveaux des mastocytes ainsi que des cellules épithéliales. Cette inhibition empêcherait le chimiotactisme des mastocytes et donc la réaction inflammatoire. (86,88–90)

Elles sont une petite famille de molécules contenant une seule molécule commercialisée en France : Cromogliclate de sodium (Lomudal®) (91). Il est indiqué dans le traitement de fond de l'asthme persistant léger ainsi qu'en prévention de l'asthme d'effort.

1.4.4. Diminution de la réaction allergique à l'aide d'anticorps monoclonaux

1.4.4.1. La réaction allergique pulmonaire

La réaction allergique au niveau pulmonaire et ses différents médiateurs sont très nombreux (Figure 18). Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) vont activer les lymphocytes T qui après différenciation, vont sécréter différentes interleukines (IL). Ces interleukines vont mobiliser la réponse immunitaire : les IL-4 et IL-13 pour les lymphocytes B, les IL-5 pour les éosinophiles, les IL-9 pour les cellules mastocytaires. Elles vont aussi agir sur l'épithélium en le remodelant ou en augmentant la sécrétion de mucus. La réponse immunitaire va conduire à la libération de multiples médiateurs solubles. (86,92)

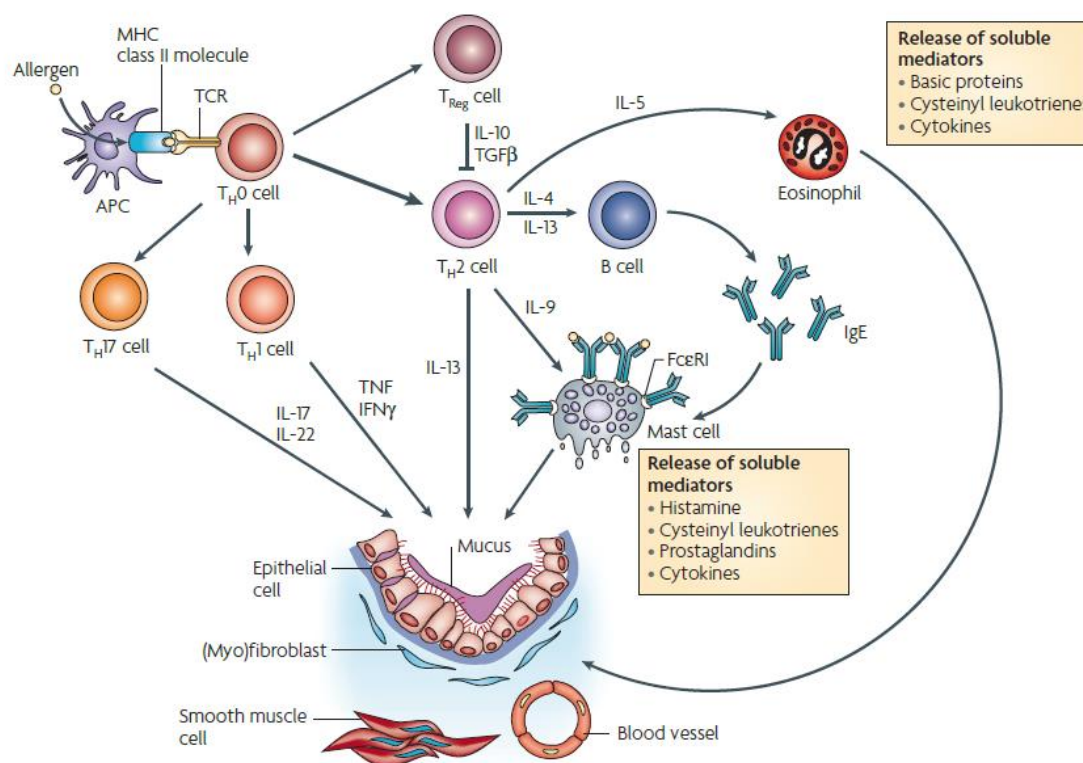


Figure 18. Le mécanisme de la réaction allergique au niveau pulmonaire (86)

1.4.4.2. L'immunothérapie et la désensibilisation allergique

Une exposition à faible dose aux allergènes provoquant des effets pulmonaires est une voie thérapeutique envisageable. La réaction allergique étant le résultat d'une réponse trop importante de l'organisme, l'objectif de la désensibilisation est d'entraîner l'organisme à répondre de manière adaptée aux allergènes. Le recrutement des éosinophiles et des mastocytes sera ainsi diminué. Les lymphocytes B produiront moins d'IgE en saison allergène et plus d'IgG permettant de bloquer la réponse allergique. Les lymphocytes T proliféreront moins et leur quantité diminuera dans les phases tardives allergiques. (86)

Cette exposition peut se faire par deux voies d'administrations différentes : immunothérapie sous-cutanée (ITSC) et sublinguale (ITSL).

Des méta-analyses de 2010 et 2014 portant l'efficacité des SCIT montrent un bénéfice pour la désensibilisation aux pollens et aux acariens mais pas pour les allergènes animaliers (93,94). Mais une étude de 2015 n'a pas démontré d'amélioration de la fonction respiratoire suite à la désensibilisation aux acariens (95).

La ITSLIT semblent plus prometteuse pour désensibiliser face aux pollens et aux acariens chez des patients traités pendant six mois. Une augmentation du temps avant l'arrivée d'une crise allergique et la capacité de diminuer l'utilisation d'autres traitement comme les glucocorticoïdes a été constatée dans la littérature. (28,96)

Malgré des études encore contradictoires, des effets indésirables importants selon les patients et une preuve d'efficacité discutable (97), des molécules commencent à montrer leur efficacité et rentrer dans les stratégies thérapeutiques comme des extraits allergénique d'ambroisie à feuille d'armoise (98).

1.4.4.3. Les anticorps monoclonaux

Les IgG sont des molécules physiologiques se fixant à divers récepteurs de construction très simple (Figure 19). Deux parties constantes sont constitués de deux chaînes lourdes identiques, vont permettre à l'IgG d'être reconnus par les cellules immunitaires. Ces deux parties constantes sont reliés respectivement à deux parties variables comportant une chaîne légère et une chaîne lourde. Ces parties variables vont permettre la liaison à l'antigène et ainsi sa reconnaissance et destruction par le système immunitaire. Des régions hypervariables sont présentes aux extrémités des parties variables jouant sur la spécificité de la réponse.

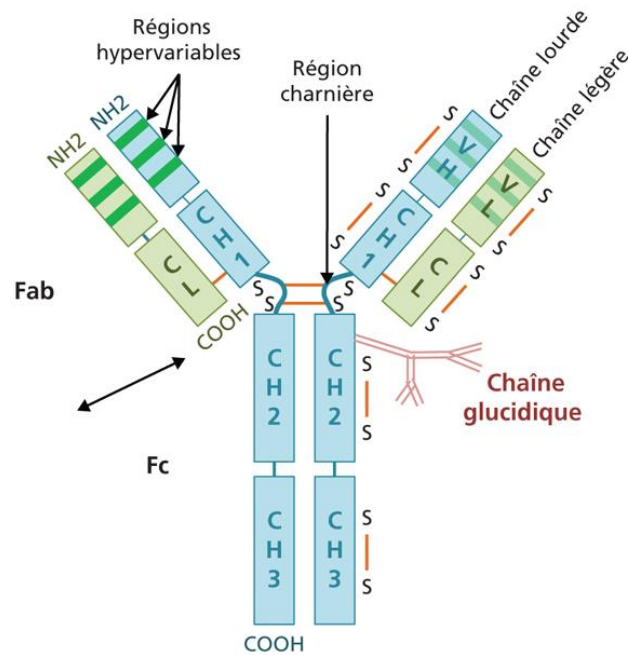


Figure 19. Schéma d'une immunoglobuline G avec, en bleu les chaînes lourdes, en vert les chaînes légères, en orange les ponts disulfures, en rose les chaînes glucidiques et en vert foncé les régions hypervariables. (99)

Les anticorps monoclonaux sont des IgG créés artificiellement pour traiter des patients. Quatre suffixes sont utilisés afin de distinguer leurs méthodes de développement (Figure 20) :

- Anticorps murins, produits à l'aide de souris et d'utilisation très limitée, auront le suffixe -omab,
- Anticorps chimérique, les parties constantes des anticorps sont humains et greffés sur des parties variables d'anticorps murins, auront le suffixe -ximab,
- Anticorps humanisés, seules les parties hyper-variables sont d'origines murines, auront le suffixe -zumab,
- Anticorps humains, provenant de culture de cellules humaines, auront le suffixe -umab.

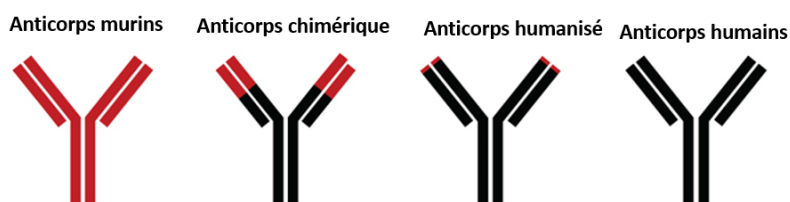


Figure 20. Schéma des différents types d'anticorps monoclonaux avec en rouge, les séquences d'origines murines et en noir, les séquences d'origine humaines. Adapté de (99)

Plus l'anticorps est humain, plus l'immunogénicité va diminuer et donc son acceptation par le système immunitaire du patient.

D'après la classification ATC (100), 5 anticorps monoclonaux sont indiqués pour l'obstruction des voies pulmonaires et permettant tous de réduire la quantité d'éosinophile sanguin comme présenté dans la Figure 21 :

- Omalizumab (Xolair®), ayant une activité anti IgE,
- Reslizumab (Cinqaero®) et Mepolizumab (Nucala®), anti IL-5,
- Benralizumab (Fansera®), anti IL-5 spécifique de la sous-unité α ,
- Tezepelumab (Tezspire®), anti lymphopoïétine stromale thymique permettant la réduction à large spectre des biomarqueurs et cytokines responsables de l'inflammation des voies respiratoires.

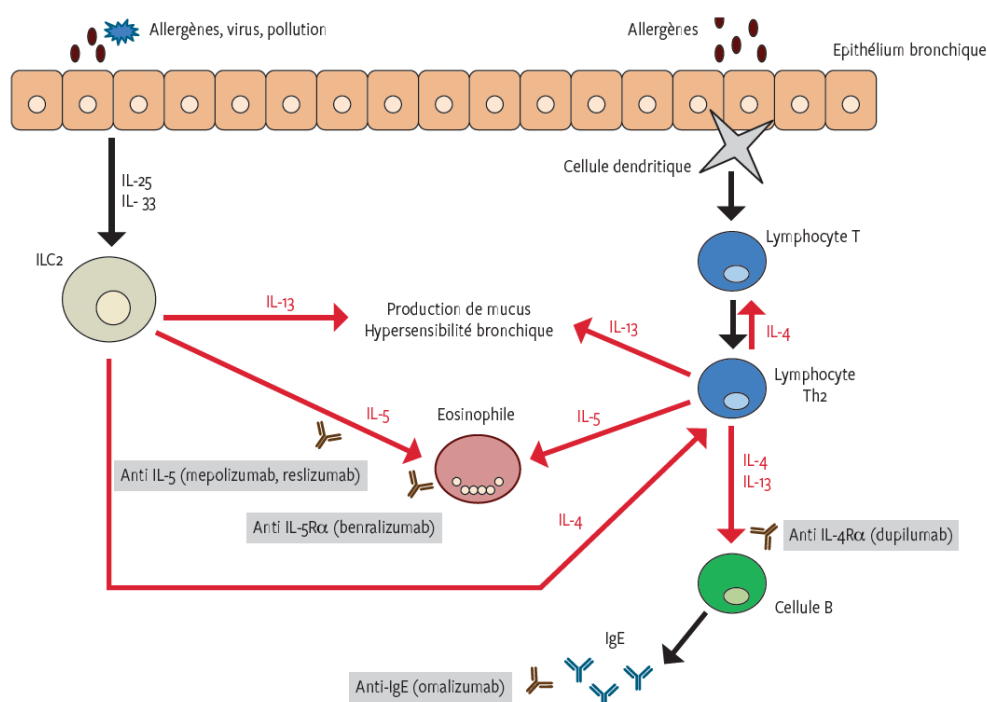


Figure 21. Mécanisme simplifiée de la réponse allergique pulmonaire et la cible des anticorps monoclonaux (92)

1.4.5. Stratégie thérapeutique pour l'asthme

Tous les médicaments présentés précédemment sont préconisés aux patients en suivant une stratégie précise en France. Cette stratégie est définie par la Haute Autorité de Santé, à travers ses évaluations des bénéfices et risques de chaque molécule, les différentes Sociétés spécialisés dans les pathologies et les multiples études cliniques réalisées sur ses molécules. Pour l'asthme aucune étude n'a démontré de différence significative entre les associations existantes par voies inhalés (101).

Selon la sévérité de l'asthme (§1.2.3), des traitements de fonds et symptomatiques sont prescrites aux patients asthmatiques et de multiples associations de molécules actives sont réalisables (66,102). Cette stratégie est présentée dans le Tableau V.

Tableau V. Stratégie thérapeutique de l'asthme en France en 2023

Sévérité	Traitements de fond	Traitements symptomatiques	Conditions d'intensification du traitement
Asthme intermittent	-	β_2 d'action rapide à la demande	Traitement symptomatique > 2 fois par semaine
Asthme persistant léger	<u>Au choix :</u> Corticoïdes inhalés à faible dose Cromones Anti-leucotriènes Inhibiteur des phosphodiesterases β_2 d'action lente si symptôme nocturne		Utilisation quotidienne du traitement symptomatique
Asthme persistant modéré	Corticoïdes inhalés à doses moyennes ± autres anti-inflammatoires ET β_2 d'action lente		
Asthme sévère	Corticoïdes inhalés à fortes doses ± autres anti-inflammatoires ET β_2 d'action lente OU Corticoïdes oraux OU Anticorps monoclonaux		-

1.4.6. Stratégie thérapeutique pour la BPCO

La stratégie thérapeutique de la BPCO va s'articuler autour de l'asthme selon les facteurs de risque et la présence initiale de cette dernière pathologie.

De nombreuses règles hygiéno-diététiques sont à respecter en plus des traitements pharmacologiques comme un arrêt du tabac et une rééducation pulmonaire afin d'en restaurer la fonction. L'approche pharmacologique est présentée dans la Figure 22 ci-dessous.

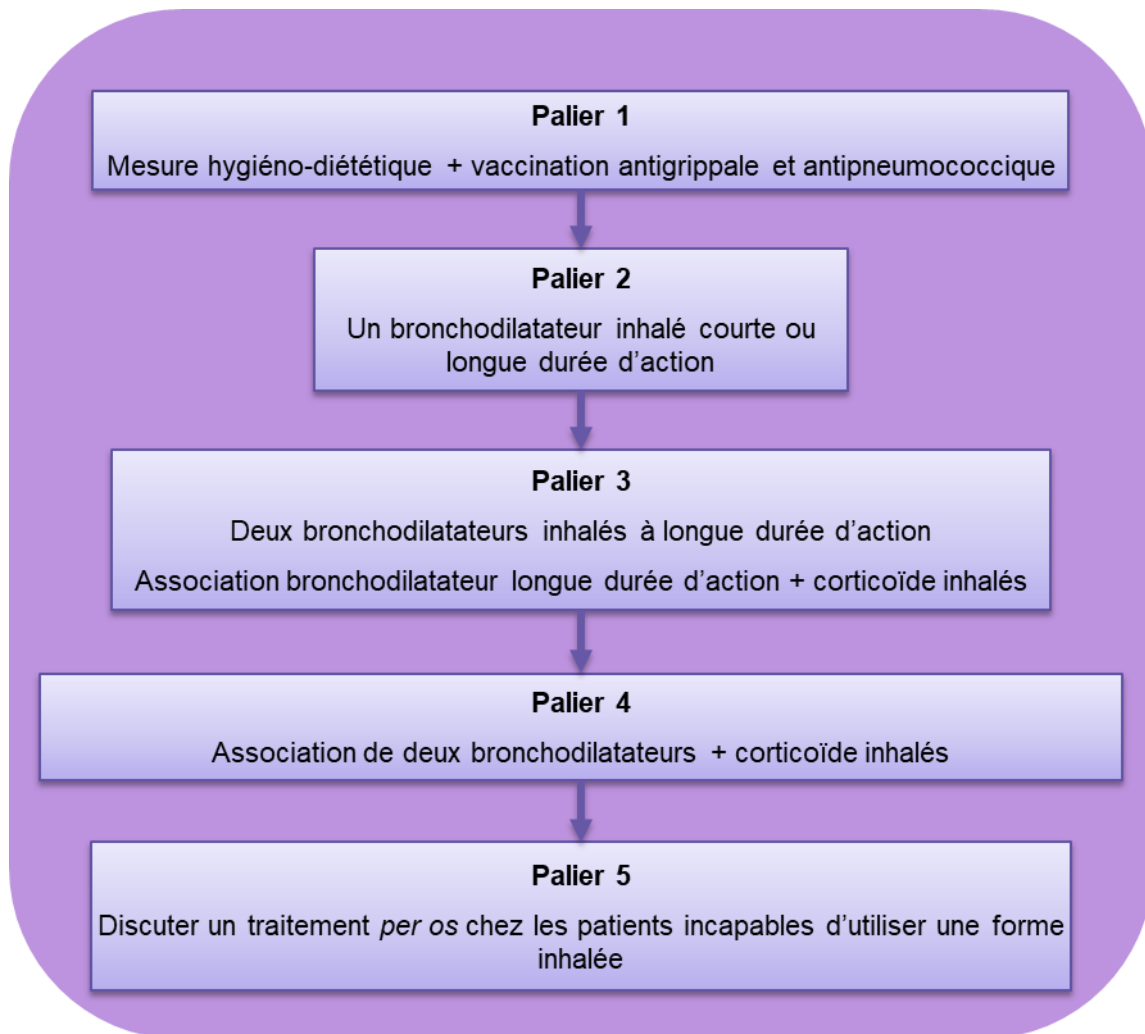


Figure 22. Traitement de la BPCO. Adapté de (103)

Nous pouvons constater que pour la BPCO comme pour l'asthme, des traitements par voies inhalées sont aujourd'hui présents dans tous les paliers thérapeutiques. La suite de ce travail présentera quelques éléments de base des médicaments par voies inhalées au travers des aérosols.

2. Eléments de base des aérosols

Les médicaments par voies inhalés pour luttés contre l'asthme et la BPCO utilisent deux formes galéniques différentes : les aérosols pressurisés (Metered Dose Inhaler, MDI) et les poudres par voies inhalées.

Les médicaments inhalés sont aujourd'hui privilégiés dans les traitements de l'asthme et de la BPCO grâce à la rapidité d'action, leur facilité d'utilisation et la quantité importante de dose disponible pour le patient.

Cette partie présentera les éléments de base des aérosols au sein de l'entreprise GSK au travers d'un médicament spécifiques : Advair® MDI.

2.1. Etape de production d'un aérosol

2.1.1. Les cinq étapes de la production d'un aérosol

La fabrication d'un aérosol sur le site de GSK Evreux comprend 5 étapes présentés en Figure 23 que sont : la micronisation, le remplissage, l'induction, le peser-tester et le conditionnement.



Figure 23. Les cinq étapes de production d'un aérosol sur le site de GSK Evreux

La micronisation va permettre d'obtenir une taille de particule homogène pour les principes actifs (PA) utilisées dans l'étape de remplissage. La quantité d'eau résiduelle dans la poudre ainsi que son état physique vont aussi pouvoir être travaillé durant cette étape.

Le remplissage est l'étape la plus critique de la fabrication d'un aérosol. Elle va permettre de remplir une cartouche en PA avec un gaz propulseur. Cette étape sera présentée plus en détail ultérieurement.

L'induction est une étape demandée par le marché américain et consistant à chauffer les cartouches à une température précise afin de détecter des microfuites au niveau des différents composants à travers un stress de courte durée.

Le peser-tester est une étape critique permettant d'assurer que le dispositif fonctionne correctement. Pour ce faire, 100% des cartouches produites à Evreux passeront par cette étape qui activera les cartouches afin d'assurer le bon fonctionnement de la valve. Selon le défaut détecté, les cartouches seront éjectées.

Le conditionnement est la dernière étape de la production d'un aérosol. C'est à ce moment que le compteur de dose (selon les marchés) et l'applicateur seront ajoutés à la cartouche pour en faire un produit facilement utilisable par le patient. Le produit fini sera ainsi placé dans un étui avec sa notice et cet étui sera placé dans un carton.

2.1.2. Le remplissage, étape critique de la production d'un aérosol

Les produits aérosols fabriqués par GSK sont en majorité des produits composés d'une suspension de PA dans du HFA 134a. La production des médicaments aérosols, présenté en Figure 24, se réalise en 10 étapes et doit impérativement respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (104).

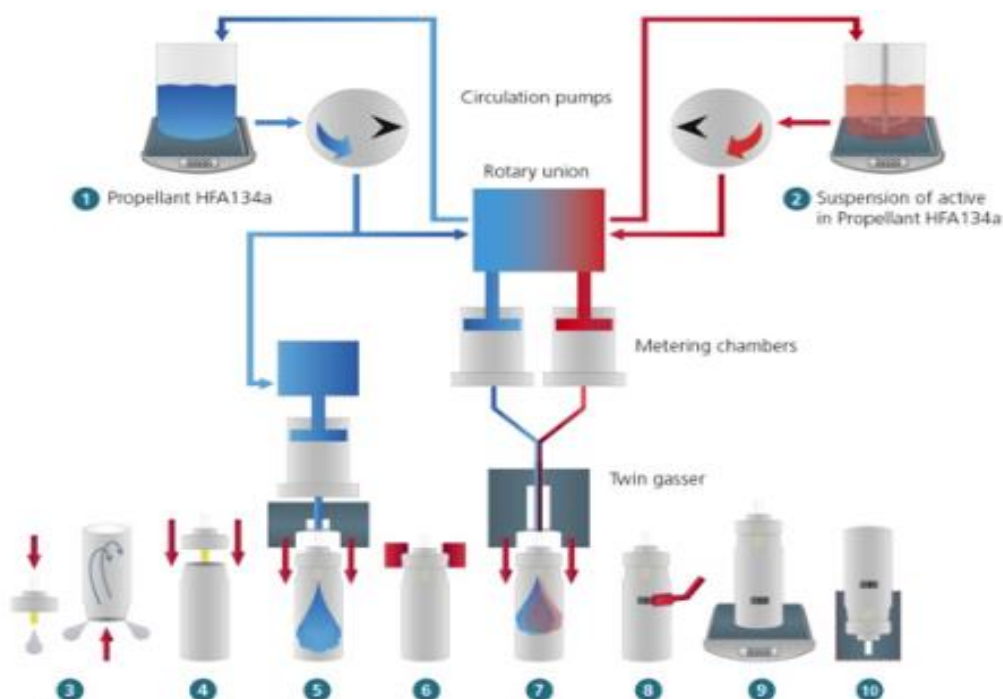


Figure 24. Etape de production d'un médicament aérosol

Les deux premières étapes concernent les cuves. La première étape est la mise en circulation du HFA dans son circuit. La deuxième étape comprend la pesée des PA dans un bécher qui est ensuite placée dans le « *Drug Additionnal Vessel* » (DAV). Son contenu est ensuite transféré par passage de HFA emportant la poudre dans une cuve de suspension.

Les étapes 3 à 10 correspondent à la préparation et mise en cartouche du PA et du gaz propulseur :

- L'étape 3 correspond au soufflage de la valve et des cartouches, en position tête en bas, avec de l'air ionisé et filtré à 0,2 µm. Cette étape permet de s'assurer de la propreté des cartouches et des valves avant d'y injecter le ou les PA.
- L'étape 4 correspond au dépôt de la valve sur la cartouche.
- L'étape 5 correspond à la purge de l'air par du HFA. Le gaz propulseur est injecté dans la cartouche au travers de la valve puis son passage à l'état gazeux provoque un soulèvement de la valve qui lui permet de sortir l'air de la cartouche car la masse volumique du HFA est plus lourde que celle de l'air. Suite à l'évolution de la réglementation pour le transport aérien des produits pressurisés, cette étape n'est plus indispensable et commence à être retirée des procédés progressivement.
- L'étape 6 est le sertissage de la valve sur la cartouche. Les dimensions du col de la valve et de la force à appliquer sont paramétrés par l'opérateur selon les procédures et piloter via TOTAQ (Traitement de l'Ordre de Travail Assisté par Ordinateur).
- L'étape 7 correspond au remplissage de la cartouche à travers la valve qui se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord une injection de la suspension de PA et HFA puis une injection du HFA jusqu'à atteindre le poids cible. La technologie développée par GSK de *twin-gazer* permet un remplissage homogène et avec un minimum de perte de PA dans le système d'injection et la valve. Ce système élimine l'encrassement et donc le besoin de nettoyer les embouts de remplissage.
- L'étape 8 correspond au codage de la cartouche à l'aide d'un code barre spécifique au dosage et au produit. Le codage est contrôlé par caméra.
- L'étape 9 est le contrôle individuel des poids des cartouches avec éjection des cartouches hors-spécification par une trieuse pondérale.
- L'étape 10 est la mise en bac des cartouches tête en bas pour mise en quarantaine.

Le circuit de suspension de PA est constamment en recirculation. En effet, les suspensions sont très instables et une perte d'homogénéité, par floculation ou sédimentation très rapide du PA, a lieu lors de l'arrêt de la circulation.

Les paramètres critiques (Critical Process Parameters, CPP) sont : la température de la suspension et du gaz propulseur, la pression d'injection de la suspension et du gaz propulseur, la pression et le débit de recirculation, la vitesse de la pompe (ces trois derniers permettent d'assurer un maintien de l'homogénéité de la suspension), les masses de gaz propulseur et de suspension.

2.2. Contrôle qualité des aérosols

2.2.1. Etape de réalisation de ces contrôles

La qualité des aérosols fabriqués est contrôlée tout au long de leur cycle de vie (Figure 25) : de la réception des matières premières à la libération pour livraison au patient du produit fini. Les composants sont contrôlés à réception, puis les produits intermédiaires sont contrôlés à chaque étape de la production et enfin, un dernier contrôle sera effectué sur le produit fini pour permettre sa libération.

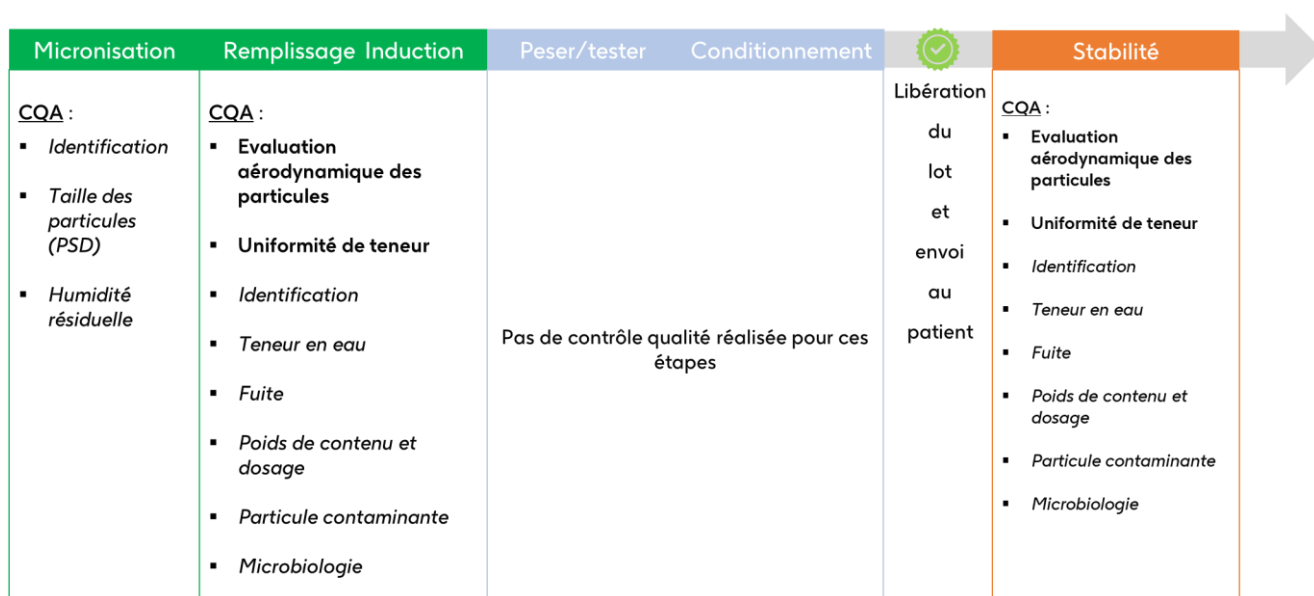


Figure 25. Etapes succinctes de la production d'une cartouche avec les étapes comportant un contrôle qualité en vert, sans contrôle qualité en bleu et post-libération en orange et les différents CQA analysés

Les résultats obtenus seront comparés :

- Aux normes internes, afin de mettre en place des mesures correctives avant d'avoir une non-conformité,
- Au dossier réglementaire déposé aux autorités sanitaires des différents pays,
- A la Pharmacopée des pays dans lesquels le produit est déposé.

En cas de non-conformité, une investigation sera réalisée et le produit pourra être redirigé vers des marchés ayant des spécifications différentes et pour lesquelles le produit est conforme ou détruit.

2.2.2. Paramètres contrôlés

Les produits aérosols, comme présentés dans l'introduction, subissent un certain nombre de contrôles qualité afin de constituer le dossier déposé aux autorités. Cette partie va présenter 2 des analyses réalisées pour Advair® MDI afin de collecter les données tout au long de la vie du produit Advair® MDI. (105,106)

2.2.2.1. Evaluation aérodynamique des particules par Andersen Cascade Impactor

Le profil aérodynamique des particules utilisées dans les produits aérosols est le paramètre crucial de leur performance et contrôle l'efficacité pour le patient. Ce profil est réalisé à l'aide d'un appareil normé par la Pharmacopée Européenne : le Andersen Cascade Impactor (CI) (Figure 26).

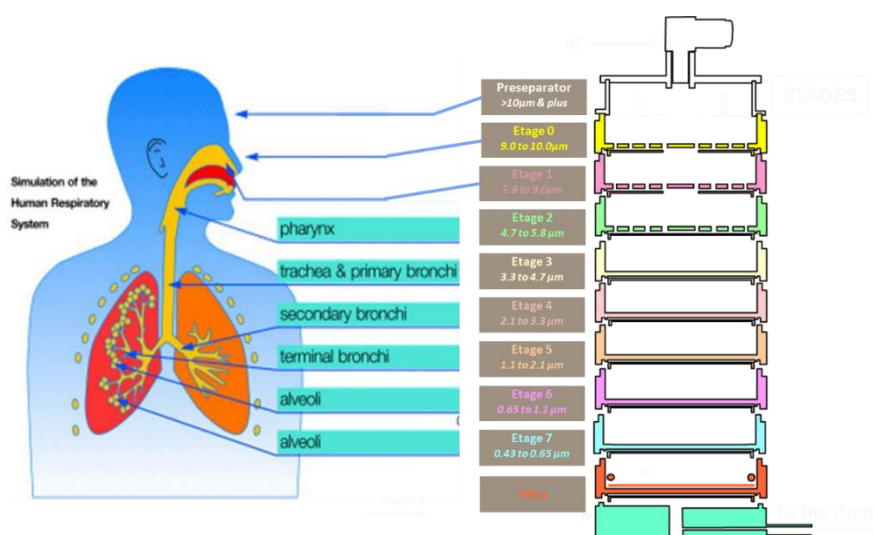


Figure 26. Schéma du Andersen Cascade Impactor avec la correspondance entre les étages de l'appareil et ceux pulmonaires

Lors de cette analyse, 5 cartouches provenant de différents bacs de production sont analysées. 10 bouffées par cartouche sont libérées dans le montage de manière manuelle. Les étages sont ensuite rincés individuellement avec des quantités définies de solvant et passé en HPLC pour quantifier la FP et SX déposés sur chaque étage. Ses étages sont ensuite groupés :

- Etage 0 à 2
- Etage 3 à 5 : Fine Particle Mass (FPM)
- Etage 6 à Filtre

L'applicateur, pour lequel aucune spécification n'est déposée, et la gorge (preseparator) sont quantifiés seuls. Les valeurs moyennes sont suivies en interne afin de mettre en place des plans d'action en cas de résultat atypique.

Un paramètre supplémentaire, le mass balance, est contrôlé analytiquement pour confirmer que la totalité de l'analyse s'est bien déroulée. Il représente la somme de tous les étages sans l'applicateur et doit être compris dans des normes internes d'acceptation. Les spécifications pour chacun de ses paramètres et pour chaque dosage sont présentées en **Annexe 1**.

2.2.2.2. Teneur moyenne par bouffée et uniformité de teneur

La teneur moyenne par bouffée (*Dose Through Use*, DTU) d'un aérosol est évaluée sur un échantillon de 10 cartouches en début et fin de vie de ces cartouches. Les cartouches sont prélevées tout au long de la production du lot pour garantir la consistance de l'uniformité de teneur sur le lot. Pour les analyses en stabilités, les cartouches sont sorties aléatoirement des étuves climatiques, sans connaître leur répartition au sein de la production.

Le test est réalisé selon les étapes suivantes par un automate :

1. Amorçage des cartouches, quatre bouffées
2. Libération de deux bouffées de début de vie (BOU)
3. Libération des 104 bouffées intermédiaires par automate avec agitation des cartouches entre chaque bouffée
4. Amorçage des cartouches, huit bouffées
5. Libération de deux bouffées de fin de vie (EOU).

Les analyses en début et fin de vie des cartouches permettent d'assurer la conformité des doses administrées aux patients sur l'intégralité de la cartouche.

L'uniformité de teneur est une analyse dont les spécifications sont réglementées par la Pharmacopée américaine. Il est autorisé d'avoir 2 doses maximum au-delà de l'intervalle $\pm 20\%$ de la cible mais aucune au-delà de l'intervalle $\pm 25\%$. Si 3 à 6 doses sont au-delà de l'intervalle $\pm 20\%$ et aucune au-delà de l'intervalle $\pm 25\%$, il est possible de tester 20 cartouches supplémentaires. (107)

Les spécifications associées à ses analyses sont présentées en **Annexe 2**.

2.3. Seretide® MDI : articles de conditionnements primaires, excipients et principes actifs

2.3.1. Articles de conditionnements primaires du Seretide®

Les médicaments aérosols présentent une complexité importantes liés à leur nature. En effet, ils contiennent un principe actif en suspension dans un gaz liquéfié. La liquéfaction du gaz propulseur va amener une pression importante à l'intérieure de la cartouche. De plus, tous les médicaments aérosols sont multi doses et doivent donc être capable de délivrer sur toutes leurs utilisations la bonne quantité de PA aux patients.

La Figure 27 présente les différents articles de conditionnements primaires, ou composants, d'un médicaments aérosols.

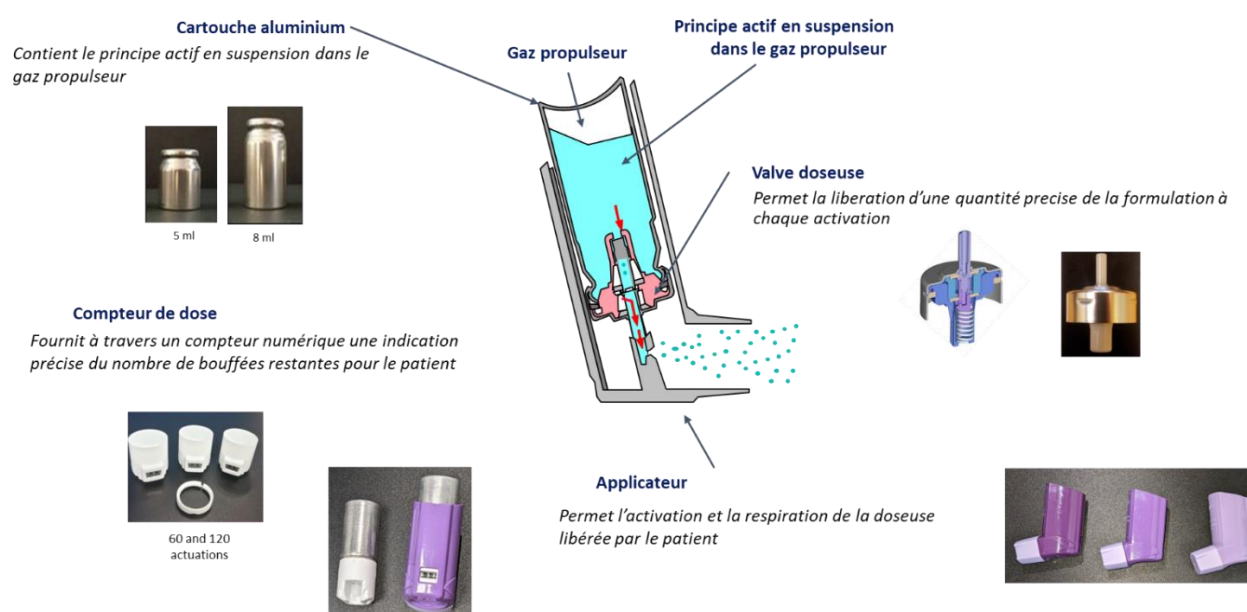


Figure 27. Schéma aérosol avec ces différents composants et leurs utilités respectives

Le format de la cartouche en aluminium, 5 ou 8 mL, sera choisi selon la formulation ainsi que par le nombre de dose. Une cartouche de 5 mL permettra de contenir 60 doses tandis qu'une cartouche de 8 mL en contiendra 120.

Le gaz propulseur utilisés est maintenu à l'état liquide dans la cartouche grâce à la pression interne y régnant. Ce format liquide va permettre d'y placer en suspension notre principe actif. Ces deux éléments seront détaillés dans les parties suivantes.

Le compteur de dose est demandé dans certains marchés comme les US, le Canada et l'Australie. Il s'agit d'un mécanisme intégralement numérique et non informatique permettant d'indiquer au patient le nombre de doseuse lui restant dans son médicament.

L'applicateur est un composant plastique sur lequel va venir se placer la cartouche. Il permettra la nébulisation du gaz lors de l'activation de la cartouche et l'aspiration du nébulisa par le patient.

La valve doseuse est l'élément le plus critique de l'aérosol. Composée de multiples sous composants, il est le moteur des médicaments pressurisés. Elle permet la libération d'un volume précis du médicament contenu dans la cartouche au patient tout en assurant une étanchéité avec l'environnement extérieur.

Le mécanisme de libération d'une dose d'un aérosol est le suivant (Figure 28) :

- Amorçage de la cartouche permettant d'éliminer le gaz propulseur injectée durant la dernière phase de remplissage et de remplir la chambre doseuse de la suspension
- Activation de la valve, permettant de faire communiquer la chambre doseuse avec l'extérieure de la cartouche tout en empêchant la communication entre l'intérieure de la cartouche et l'intérieure de la chambre doseuse
- Libération du contenu de la chambre doseuse
- Retour de la valve en position de repos, fermeture de la communication entre la chambre doseuse et l'extérieure de la cartouche
- Remplissage de la chambre doseuse par la communication entre l'intérieure de la cartouche et la chambre doseuse

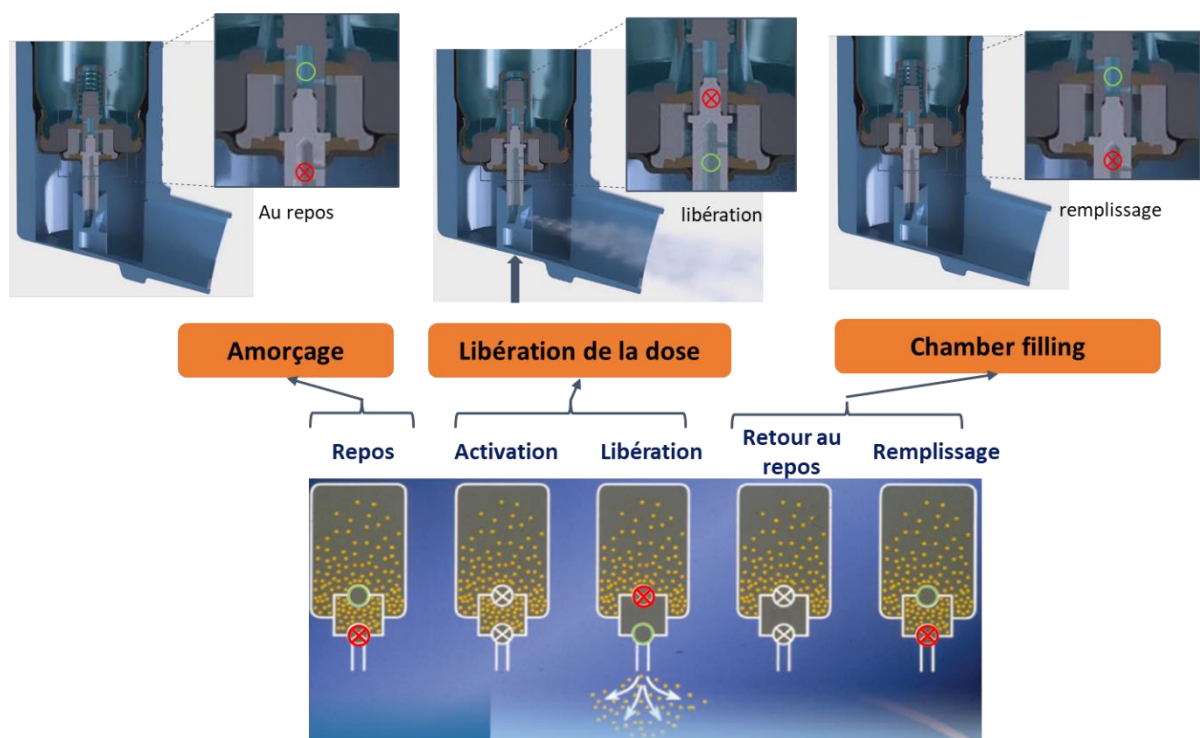


Figure 28. Mécanisme de fonctionnement d'un aérosol lors de la libération d'une bouffée par le patient

2.3.2. Le gaz propulseur

Les aérosols utilisent un gaz propulseur à l'équilibre liquide-vapeur afin d'administrer aux patients la dose de médicament au niveau pulmonaire. Après l'interdiction du CFC en 1987, le 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFC-134a, HFA), présenté en Figure 29, est devenu le gaz propulseur des aérosols produits par GSK (108). Le HFA est un gaz incolore, inodore, ininflammable et sans goût dont la pression de vapeur saturante à 20°C est de 572 kPa (109). Les dangers liés à son utilisation sont : les risques d'asphyxie, les brûlures par le froid et le risque d'explosion des réseaux sous pression.



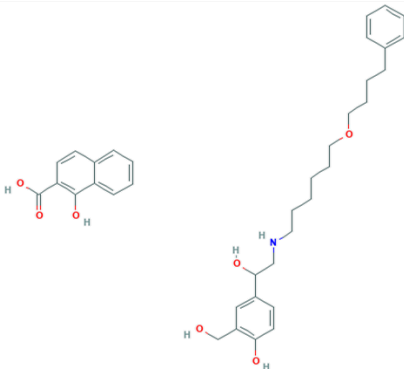
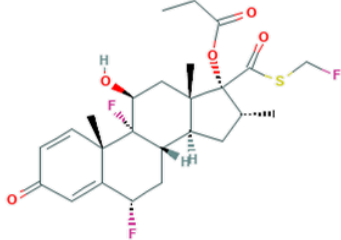
Figure 29. Structure développée du HFA134a (110)

Ses propriétés physico-chimiques font de lui le gaz propulseur idéal pour les aérosols, malgré son impact carbone élevé (1 340 fois supérieure au CO₂, (111)). De nouveaux gaz propulseur, plus soucieux de l'environnement, sont aujourd'hui activement étudiés sur le site d'Evreux. Ce changement de gaz permettrait de réduire de 50% les émissions CO₂ de GSK à lui seul (112).

2.3.3. Les principes actifs

Le Sérétide® a été commercialisé pour la première fois en France en 2001 et n'a donc connu comme gaz propulseur que le HFA. Il est préconisé dans le traitement de fond quotidien et régulier de l'asthme lors d'un asthme non contrôlé sur corticoïde à faible dose (113). Sa composition et les informations sur ses PA, présentées dans le Tableau VI.

Tableau VI. Substances actives et données pharmacologiques du Sérétide® (114)

	Salmétérol xinafoate (SX) (115)	Fluticasone propionate (FP) (116)
Formule brute	$C_{11}H_8O_3$ $C_{25}H_{37}NO_4$	$C_{25}H_{31}F_3O_5S$
Structure chimique <i>Acide 1-hydroxy-2-naphthoïque à gauche</i> <i>Salmétérol à gauche</i>	<i>Acide 1-hydroxy-2-naphthoïque</i> <i>Salmétérol</i> 	
Classe pharmaceutique	Agoniste sélectif β -2 adrénergiques à longues durée	Glucocorticoïde
Mécanisme d'action	Stimulation sélective du récepteur β -2 adrénergique du muscle lisse bronche provoquant une bronchodilatation	AIS par inhibition de la production de la phospholipase A2
Dosage	25 μ g	50 μ g
		125 μ g
		250 μ g
Posologie	Prise quotidienne matin et soir, vérification régulière de l'efficacité de la dose. Dosage choisit selon la quantité de fluticasone propionate nécessaire au traitement de la sévérité de l'asthme.	
Risque / surdosage	Vertiges, augmentation de la pression artérielle, tremblements, céphalées et tachycardie	Inhibition temporaire des surrénales et un syndrome de Cushing

III. Implémentation d'Advair MDI

1. Généralités de l'implémentation

1.1. Sérétide® et Advair® MDI : équivalence et évolution

Sérétide® et Advair® MDI sont deux produits très similaires. Leurs PA (FP et SX) et dosages, la cartouche et la valve utilisés sont identiques entre les deux. La seule différence se trouve au niveau de l'applicateur. Sérétide® possède 3 applicateurs différents (une couleur par dosage) contrairement à Advair® MDI qui utilise un applicateur unique pour les 3 dosages.

Sérétide® est un produit en constante évolution afin d'offrir aux patients une solution thérapeutique efficace et sûre. Ainsi, depuis 2016, trois changements ont été conduits sur Sérétide®. Le premier, au niveau du processus de fabrication, vise à supprimer l'étape de purge qui n'est plus nécessaire, permettant de réduire les émissions de gaz propulseur dans l'atmosphère. Le deuxième, au niveau de la valve, vise à changer de fournisseur afin d'obtenir de meilleure performance pour le produit. Le dernier, réalisé sur la FP, résulte d'un changement de procédé de fabrication chez le fournisseur qui souhaite passer d'un procédé de fabrication batch (grade batch FP : bFP) à un procédé de fabrication continu (grade continuous FP : cFP).

Au sein de la chaîne d'approvisionnement de GSK pour les produits aérosols, trois sites coexistent : Zebulon, Evreux et Aranda. Parmi ces trois sites, seul Zebulon produit Advair® MDI qui est à destination exclusive du marché Américain. Advair® MDI étant le jumeau de Sérétide®, il a été décidé en 2020 de transférer et enregistrer ce produit sur le site d'Evreux.

Il est donc possible de mutualiser l'enregistrement du site d'Evreux pour produire Advair® MDI avec les changements réalisés sur Sérétide® à travers une implémentation commune. Les différences entre Sérétide®, Sérétide® redéveloppé et Advair® MDI sont présentées dans le Tableau VII.

Tableau VII. Récapitulatif des différences entre Sérétide® et Advair MDI

Composants / Procédés / PA	Sérétide®	Advair® MDI Zebulon	Sérétide® redéveloppé Advair® MDI Evreux
Composants - Valves	Fournisseur : Aptar Design : DF60 MK96	Fournisseur : Aptar Design : DF60 MK82	Fournisseur : Bespak Design : BK357804 MT
Remplissage nettoyage	1 nettoyage toutes les 24 semaines	1 nettoyage après chaque lot	1 nettoyage toutes les 24 semaines
Remplissage – Purge	Purge présente		Suppression de la purge
Induction	Etape réalisée		Etape supprimée
PA – FP	Batch-FP		cFP

1.2. Design de l'implémentation

L'implémentation d'Advair® MDI sur le site d'Evreux et les changements de Sérétide® ont été initiés le 1^{er} octobre 2020. Cette implémentation s'est répartie en 6 grandes étapes :

1. S'assurer de la faisabilité du transfert, de son impact et ses risques (gap analysis)
2. Mise en place de l'équipe leader du transfert
3. Compiler et transférer les connaissances techniques (dossier réglementaire, chaîne d'approvisionnement, ...)
4. Création de la documentation locale pour réaliser le transfert
5. Transfert des méthodes analytiques
6. Transfert du procédé de production
7. Transfert logistique
8. Finalisation du transfert (inspection)

Le premier planning prévoit la fin du transfert intégral du produit et l'enregistrement du site d'Evreux pour le troisième trimestre 2023.

Le design de l'implémentation découle directement du gap analysis. Cette analyse, développée par GSK, permet d'identifier des différences à tous les niveaux du procédé ainsi que pour les méthodes de contrôle qualité. Des différences au niveau du procédé de remplissage (taille de lot, paramètres de production) ont été identifiées entre Evreux et Zebulon.

Cependant, la stratégie adoptée est d'enregistrer Advair® MDI produit sur le site d'Evreux comme un nouveau produit et non une variation de celui produit à Zebulon. La mutualisation entre Sérétide® redéveloppé et Advair® MDI a donc été confirmée et un nouveau dossier sera transmis à la FDA pour Advair® MDI Evreux.

1.3. Réglementation de l'implémentation d'un nouveau produit

L'implémentation d'un nouveau produit sur un site de production nécessite de franchir de nombreux jalons avant de pouvoir commencer à réaliser les premiers lots commerciaux. Les grandes étapes ont été présentées dans les paragraphes précédents.

Des études doivent être conduites sur site afin de démontrer l'équivalence des performances des produits fabriqués à Evreux à celles de Zebulon. En plus des performances, il est nécessaire de réaliser des études spécifiques sur la qualité des produits fabriqués tel quel décrit dans les guides de la FDA (117). Ces différentes études ne seront pas abordées dans ce rapport.

Les premiers lots produits vont devoir franchir des étapes cruciales de stabilité afin de montrer sa capacité à respecter les performances déposées aux autorités. Ces conditions sont présentées dans l'ICH Q1 A (R2) et représentent les conditions que peuvent rencontrer le produit fini selon les zones géographiques (118). Les conditions testées pour Advair sont les suivantes :

- 25°C et 60%RH, condition de routine pour les stabilités périodiques
- 40°C et 75%RH, condition de développement

La condition 25°C/60%RH est l'étude à long terme du produit. Elle sera réalisée sur une période de 18 mois afin de montrer la conformité du produit jusqu'à péremption. La condition 40°C/75%RH est l'étude dite accélérée et dure 6 mois. Elle permet d'apporter un stress important aux produits et d'identifier de potentielle non-conformité plus tôt qu'avec la condition 25°C/60%RH.

2. Organisation et traitement des résultats générés

2.1. Sélection des résultats présentées

De cette étude d'implémentation, seuls les résultats générés pour chacun des 3 dosages d'Advair® MDI seront présentés :

- 21_45 µg, contenant 21 µg de SX et 45 µg de FP
- 21_115 µg, contenant 21 µg de SX et 115 µg de FP
- 21_230 µg, contenant 21 µg de SX et 115 µg de FP

La première partie présentera les résultats obtenus à libération des lots (juste après la fabrication) puis les résultats après 6 mois de stabilité dans les étuves climatiques. Les résultats obtenus après 3 mois de stabilité sont présentés avec ceux obtenus après 6 mois de stabilité. Certains résultats obtenus après 3 mois de stabilité étant non conformes, des plans de mitigation et back-up ont été mis en place pour assurer le dépôt du dossier dans les temps. Ces plans sont présentés ultérieurement.

Les résultats des analyses CI étant très similaires entre la FP et la SX quel que soit le dosage, les deux résultats seront présentés à titre informatif pour Advair 21_45 µg uniquement pour chaque étude conduite. Pour les autres dosages, les résultats obtenus pour la SX seront présentés en annexe. Les conclusions de la comparaison entre Evreux et Zebulon pour la FP et la SX étant similaire quel que soit le dosage, les graphiques de la SX seront présentés en annexe du dosage 21_45 µg uniquement et non pour les trois autres dosages. L'uniformité de teneur étant le résultat d'analyse DTU le plus crucial, elle seule sera présentée.

Les données générées permettent de réaliser des comparaisons grâce la connaissance des produits mais non la réalisation d'analyses statistiques d'équivalences entre les résultats (taille d'échantillon entre les groupes trop faible).

2.2. Optimisation du travail par un développement de macro

2.2.1. *Présentation de l'outil d'analyse statistique et ses contraintes*

L'interprétation des données aux seins de GSK est réalisée à l'aide du logiciel Statistica. Des fonctionnalités supplémentaires y ont été ajoutées afin de permettre de réaliser des analyses fiables, répétable et sans modification des données extraites.

Chaque graphique nécessite de sélectionner très précisément quelles données seront représentés, quels sont les groupes et, une fois généré, quelles valeurs supplémentaires doivent apparaître sur le graphique (spécifications, titre des axes, ...) ainsi que le réglage de la mise en page. Ce logiciel ne permet pas une manipulation aussi aisée des données qu'avec

Excel et l'actualisation des graphiques ne fonctionnant pas systématiquement, il est parfois nécessaire de les générer à nouveau et donc ajouter à nouveau les spécifications.

2.2.2. Définition du besoin

L'analyse de résultat de stabilité est une tâche fastidieuse et répétitive pour l'extraction des données avec le logiciel Statistica, la génération des graphiques, la mise en page et l'ajout des différentes spécifications pour chaque attributs qualité critiques (CQA). En effet, pour chacun des trois dosages, il existe :

- Sept CQA avec des spécifications sur les valeurs moyennes et individuelles,
- Un CQA suivi par le laboratoire pour vérifier la fiabilité des analyses (le mass balance)
- Un paramètre suivi pour étudier l'impact de d'applicateur.

A ces résultats par dosage s'ajoute des analyses communes pour tous les dosages qui sont aux nombres de 14. Tous les 3 mois, il est donc nécessaire de générer 27 graphiques pour la FP, 27 pour la SX et 14 communs à tous les dosages. Le temps de réalisation moyen de ce genre d'exercice est d'environ 3 jours plein. La création d'une méthode d'optimisation a donc été réalisée

2.2.3. Création des macros

La nécessité d'interpréter les données rapidement et efficacement a conduit, durant le traitement des résultats obtenus à 6 mois, à créer différentes macros. Ces macros ont pour but d'être aussi universelle que possible et ont donc été classés en différents groupe :

- Extraction des données
- Génération des graphiques
- Mise en page des graphiques
- Ajout des spécifications

Les premières macros ont été créés à l'aide de l'outil d'enregistrement intégré de macro pour découvrir les fonctions de programmation du logiciel. Une fois les éléments principaux trouvés, les éléments changeants entre chaque macro (valeur des spécifications, couleurs, nom de l'API, ...) ont été modifiées manuellement puis tester.

Les tests s'étant montrés concluants, ses macros ont été partagées afin de permettre leurs utilisations lors de l'interprétation des points suivants de stabilité (non présentés ici).

2.2.4. Amélioration des pratiques quotidiennes

Ces actions étant souvent réalisés au sein de l'équipe, un PowerPoint a été réalisé avec des vidéos expliquant les différentes étapes de création et d'utilisation d'une macro.

L'utilisation en pratique de ces macros a permis de gagner approximativement 5 jours de travail dans le traitement des données pour le point de stabilité à 9 mois et 3 jours pour les analyses des grades de FP.

Appliqué à toutes l'équipe, cette pratique permettrait de gagner un temps non négligeable dans le traitement des données qui pourrait ensuite être alloué à leur analyse et interprétation mais aussi à d'autres missions.

3. Résultats obtenus à libération

3.1. Advair 21_45 µg

3.1.1. Résultats profils aérodynamiques

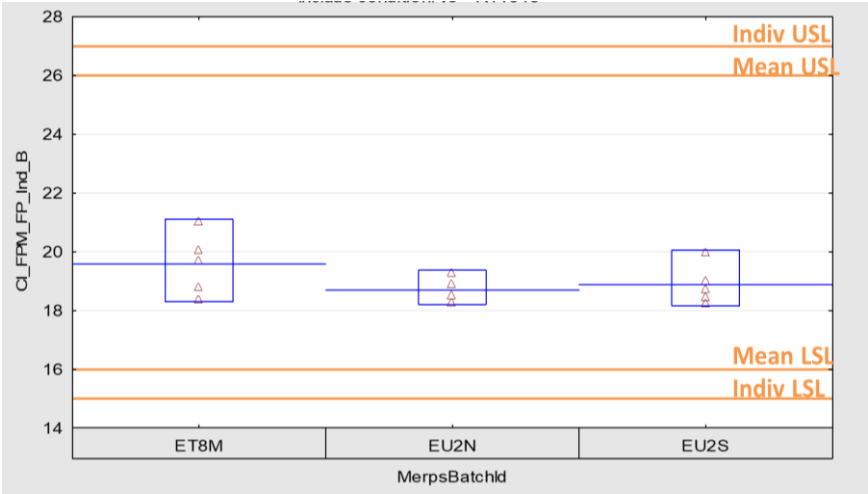
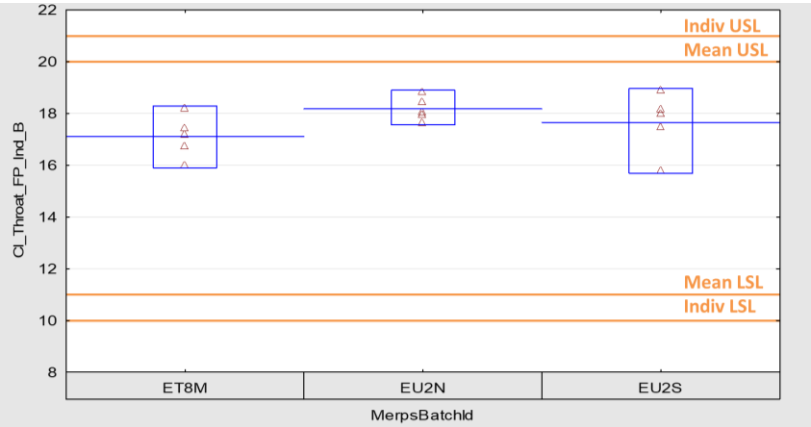
Les résultats obtenus pour les analyses CI à libération pour Advair 21_45 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau VIII. Récapitulatif des résultats CI à libération pour Advair 21_45 µg

Etages CI	FP		SX	
	Graphiques	Conformité vs Spécification	Graphiques	Conformité vs Spécification
Gorge	Graphique 1	Conforme	Graphique 37	Conforme
Etages 0 à 2	Graphique 39	Conforme	Graphique 40	Conforme
Etages 3 à 5	Graphique 2	Conforme	Graphique 38	Conforme
Etages 6 à Filtre	Graphique 41	Conforme	Graphique 42	Conforme
Masse balance	Graphique 43	Conforme	Graphique 44	Conforme

Les étages 3 à 5 et la gorge étant les CQA les plus sensibles en stabilité pour un MDI, ils seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de la SX suivant de près ceux de la FP, ils seront présentés en **Annexe 3**.

Implémentation d'Advair MDI - Résultats obtenus à libération



Graphique 1. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération

Graphique 2. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération

Les résultats obtenus avec les lots d'Evreux ont été comparés avec le site de Zebulon qui est le site de référence actuel produisant Advair MDI. Cette comparaison est basée sur les performances des lots produits à Zebulon sur les 18 derniers mois et permet de positionner la performance d'Evreux et d'envisager d'éventuelle plan de mitigation ou back-up.

Les résultats obtenus sont interprétés dans le Tableau IX ci-dessous et disponibles en **Annexe 4** pour Advair 21_45 µg.

Tableau IX. Résumé des résultats de la comparaison avec Zebulon obtenu pour les résultats à libération d'Advair MDI 21_45 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP	Graphiques pour la SX	Commentaires
Gorge	Graphique 45	Graphique 46	Les lots produits à Evreux présentent une performance plus élevée que les lots de référence de Zebulon.
Etages 0 à 2	Graphique 47	Graphique 48	Les lots produits à Evreux présentent une performance plus faible que les lots de référence de Zebulon. Ces résultats plus faibles permettent d'éloigner les résultats de la spécification et donc de réduire le risque de pourcentage d'OOS dans le temps.
Etages 3 à 5	Graphique 49	Graphique 50	La performance est similaire entre les lots d'enregistrement remplis à Evreux et les lots de référence de Zebulon
Etages 6 à Filtre	Graphique 51	Graphique 52	
Mass balance	Graphique 53	Graphique 54	

La différence de performance constatée pour la gorge et les étages 0 à 2 est due aux changements appliqués aux produits : nouvelle valve, nouveau procédé et nouveau grade de FP.

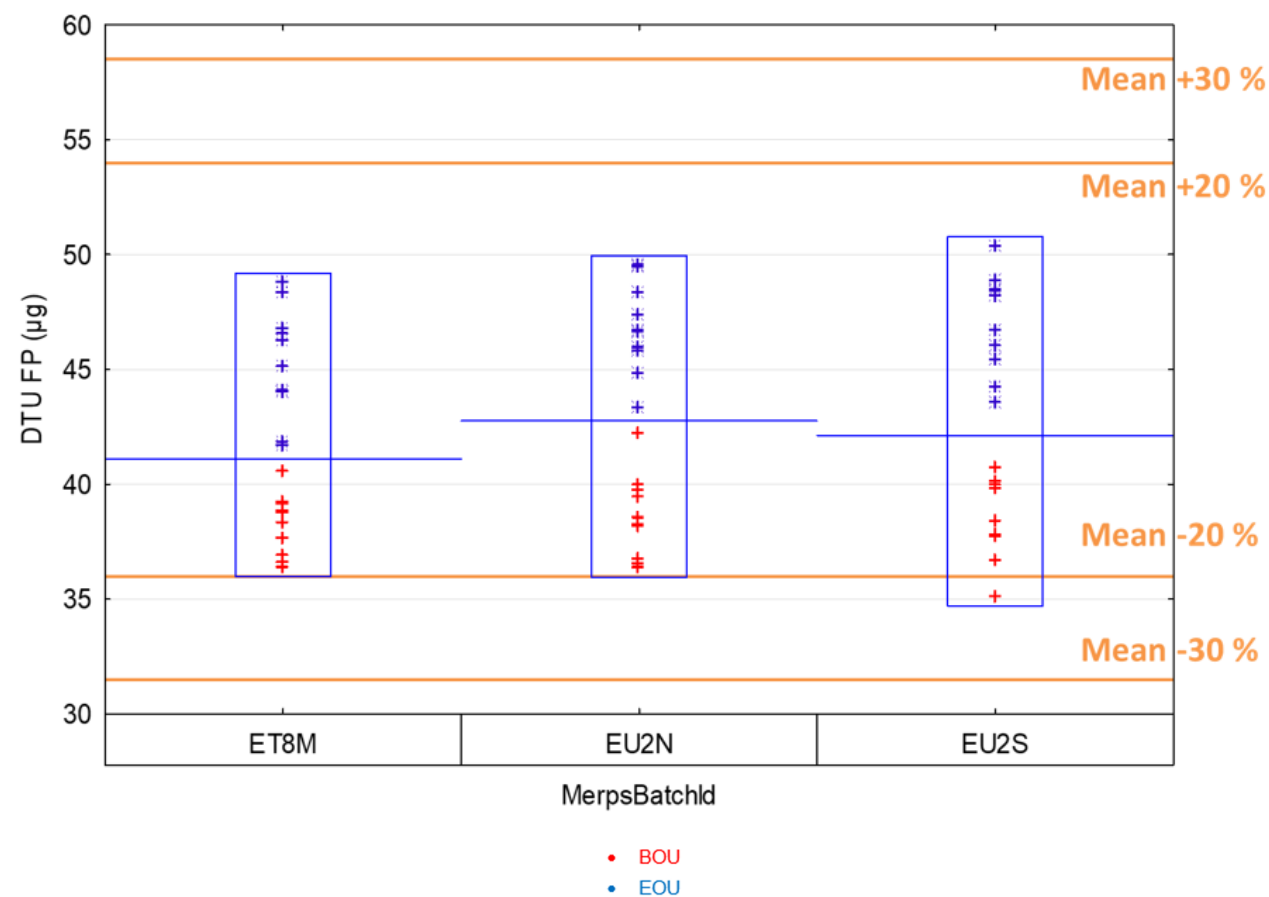
3.1.2. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur DTU à libération pour Advair 21_45 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau X. Récapitulatif des résultats DTU à libération pour Advair 21_45 µg

CQA	FP		SX	
	Graphique	Conformité vs Spécification	Graphique	Conformité vs Spécification
Uniformité de teneur	Graphique 3	Conforme	Graphique 55	Conforme

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP, seuls les résultats de cette dernière seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de l'uniformité de teneur de la SX sont présentés en **Annexe 5**.



Graphique 3. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération

3.1.3. Conclusions des résultats obtenus à libération pour Advair 21_45 µg

Les résultats obtenus à libération pour le dosage 21_45 µg d'Advair sont tous conformes aux spécifications. Des différences ont été constatées avec Zebulon pour la gorge et les étages 0 à 2. Ces différences réduisant le risque d'OOS en stabilité, aucune action n'a été prise les concernant. Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI. Conclusions des résultats obtenus à libération pour Advair 21_45 µg

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
CI	Gorge	Conforme	Aucune différence significative entre les lots produits à Evreux n'a été constaté. Les résultats obtenus pour les étages 0 à 2 d'Evreux sont plus faibles que les lots de référence de Zebulon. Le risque d'OOS est donc diminué.
	Etages 0 à 2	Conforme	
	Etages 3 à 5	Conforme	
	Etages 6 à Filtre	Conforme	
	Masse Balance	Conforme	
DTU	Uniformité de teneur	Conforme	La variabilité est comparable entre les lots avec une valeur à -20% de la moyenne sans risque d'OOS associé.

3.2. Advair 21_115 µg

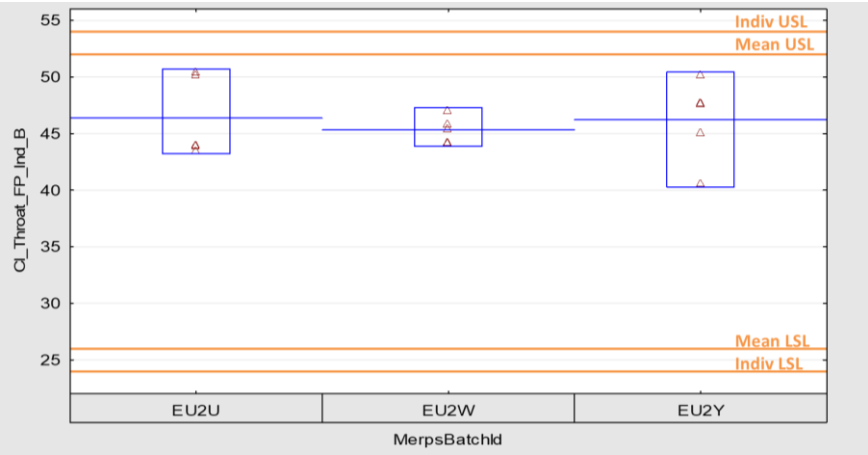
3.2.1. Résultats profils aérodynamiques

Les résultats obtenus pour les analyses CI à libération pour Advair 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

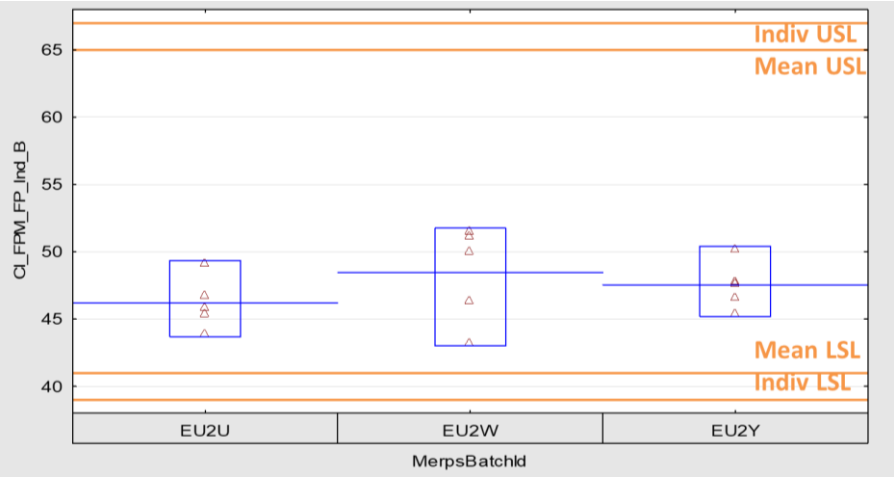
Tableau XII. Récapitulatif des résultats CI à libération pour Advair 21_115 µg

Etages CI	FP		SX
	Graphiques	Conformité vs Spécification	Conformité vs Spécification
Gorge	Graphique 4	Conforme	Conforme
Etages 0 à 2	Graphique 56	Conforme	Conforme
Etages 3 à 5	Graphique 5	Conforme	Conforme
Etages 6 à Filtre	Graphique 57	Conforme	Conforme
Masse balance	Graphique 58	Conforme	Conforme

Les étages 3 à 5 et la gorge étant les CQA les plus sensibles en stabilité pour un MDI, ils seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de la SX suivent de près ceux de la FP, et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, ils ne seront pas présentés pour ce dosage.



Graphique 4. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération



Graphique 5. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération

Les résultats obtenus avec les lots d'Evreux ont été comparés avec le site de Zebulon qui est le site de référence actuel produisant Advair MDI. Cette comparaison est basée sur les performances des lots produits à Zebulon sur les 18 derniers mois et permet de positionner la performance d'Evreux et d'envisager d'éventuel plan de mitigation ou back-up.

Les résultats obtenus sont interprétés dans le Tableau XIII ci-dessous et disponibles en **Annexe 7** pour Advair 21_115 µg.

Tableau XIII. Résumé des résultats de la comparaison avec Zebulon obtenu pour les résultats à libération d'Advair MDI 21_115 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP	Commentaires
Gorge	Graphique 59	Les lots produits à Evreux présentent une performance plus élevée que les lots de référence de Zebulon.
Etages 0 à 2	Graphique 60	Les lots produits à Evreux présentent une performance plus faible que les lots de référence de Zebulon. Ces résultats plus faibles permettent d'éloigner les résultats de la spécification et donc de réduire le risque de pourcentage d'OOS dans le temps.
Etages 3 à 5	Graphique 61	La performance est similaire entre les lots d'enregistrement remplis à Evreux et les lots de référence de Zebulon
Etages 6 à Filtre	Graphique 62	
Mass balance	Graphique 63	

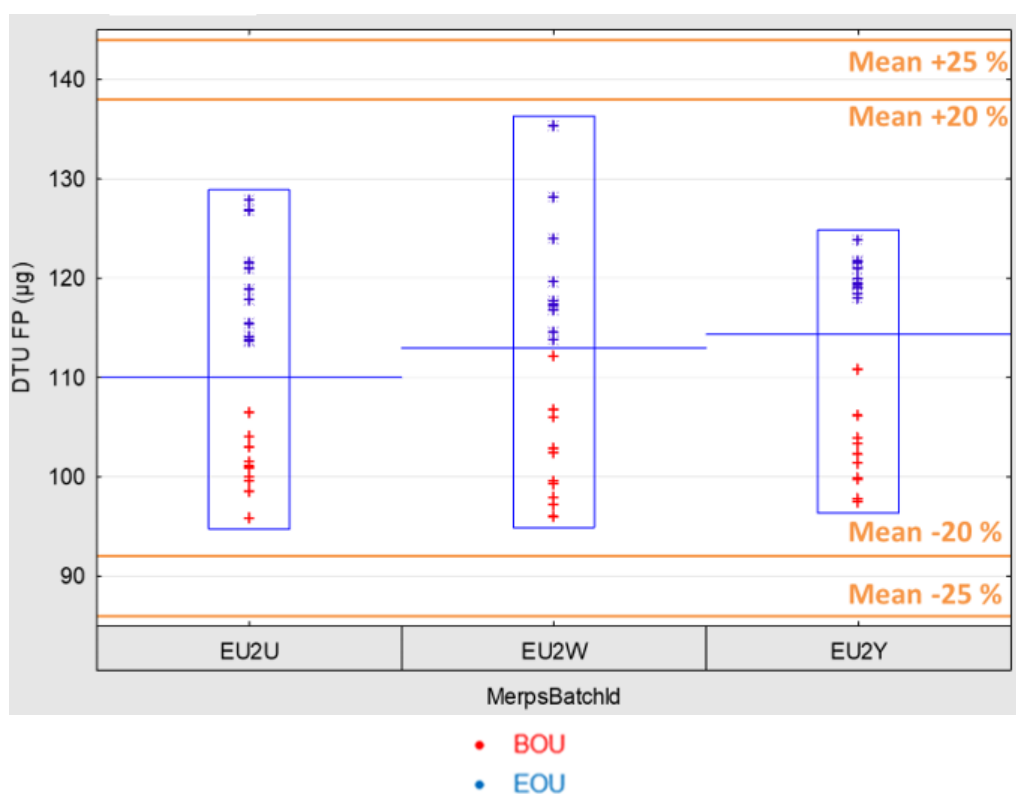
3.2.1. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur à libération pour Advair 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XIV. Récapitulatif des résultats DTU à libération pour Advair 21_115 µg

CQA	FP		SX
	Graphique	Conformité vs Spécification	Conformité vs Spécification
Uniformité de teneur	Graphique 6	Conforme	Conforme

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, seuls les résultats de cette dernière seront présentés.



Graphique 6. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération

3.2.1. Conclusions des résultats à libération obtenus pour Advair 21_115 µg

Les résultats obtenus à libération pour le dosage 21_115 µg d'Advair sont tous conformes aux spécifications. Des différences ont été constatées avec Zebulon pour la gorge et les étages 0 à 2. Ces différences réduisant le risque d'OOS en stabilité, aucune action n'a été prise les concernant. Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV. Conclusions des résultats obtenus à libération pour Advair 21_115 µg

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
CI	Gorge	Conforme	Aucunes différences significatives entre les lots produits à Evreux. Les résultats obtenus pour les étages 0 à 2 d'Evreux sont plus faible que les lots de référence de Zebulon. Le risque d'OOS est donc diminué.
	Etages 0 à 2	Conforme	
	Etages 3 à 5	Conforme	
	Etages 6 à Filtre	Conforme	
	Masse Balance	Conforme	
DTU	Uniformité de teneur	Conforme	La variabilité est comparable entre les lots avec aucune valeur en dehors de l'intervalle $\pm 20\%$

3.3. Advair 21_230 µg

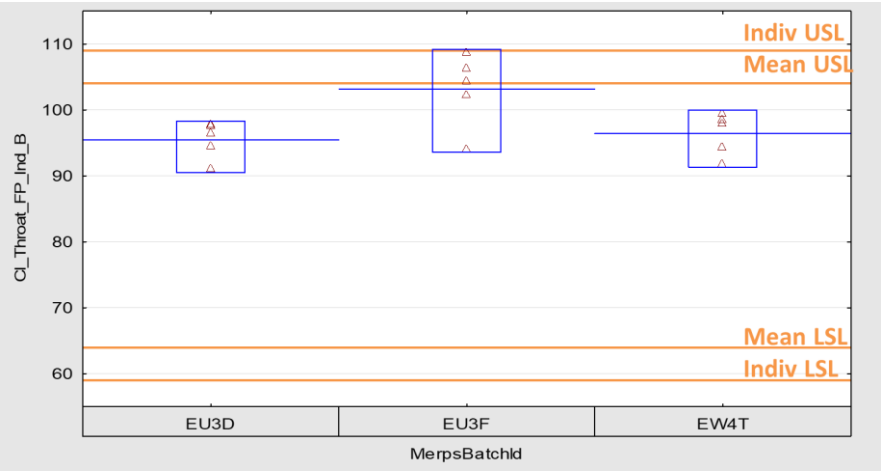
3.3.1. Résultats profils aérodynamiques

Les résultats obtenus pour les analyses CI à libération pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

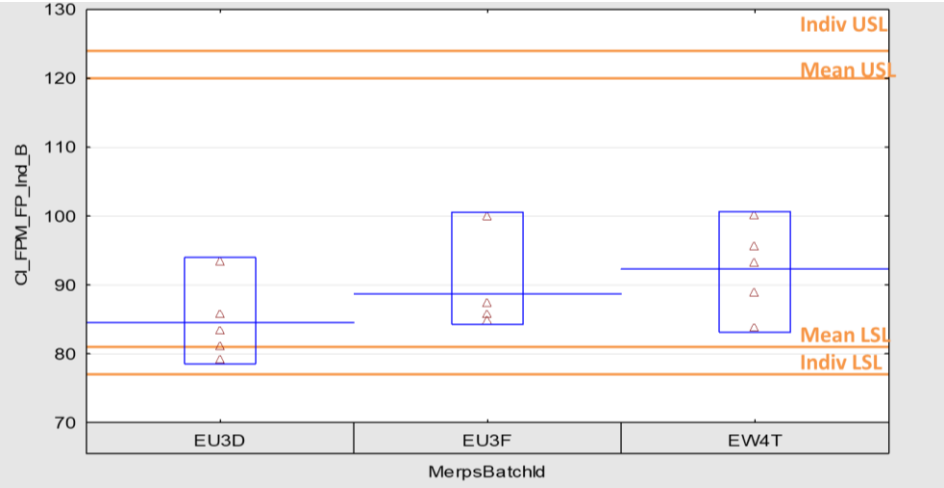
Tableau XVI. Récapitulatif des résultats CI à libération pour Advair 21_230 µg

Etages CI	FP		SX
	Graphiques	Conformité vs Spécification	Conformité vs Spécification
Gorge	Graphique 7	Conforme	Conforme
Etages 0 à 2	Graphique 64	Conforme	Conforme
Etages 3 à 5	Graphique 8	Conforme	Conforme
Etages 6 à Filtre	Graphique 65	Conforme	Conforme
Masse balance	Graphique 66	Conforme	Conforme

Les étages 3 à 5 et la gorge étant les CQA les plus sensibles en stabilité pour un MDI, ils seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de la SX suivant de près ceux de la FP, et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, ils ne seront pas présentés pour ce dosage.



Graphique 7. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération



Graphique 8. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération

Les résultats obtenus avec les lots d'Evreux ont été comparés avec le site de Zebulon qui est le site de référence actuel produisant Advair MDI. Cette comparaison est basée sur les performances des lots produits à Zebulon sur les 18 derniers mois et permet de positionner la performance d'Evreux et d'envisager d'éventuel plan de mitigation ou back-up.

Les résultats obtenus sont interprétés dans le Tableau XVII ci-dessous et disponibles en **Annexe 9** pour Advair 21_230 µg.

Tableau XVII. Résumé des résultats de la comparaison avec Zebulon obtenu pour les résultats à libération d'Advair MDI 21_230 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP	Commentaires
Gorge	Graphique 67	Les lots produits à Evreux présentent une performance plus élevée que les lots de référence de Zebulon.
Etages 0 à 2	Graphique 68	Les lots produits à Evreux présentent une performance plus faible que les lots de référence de Zebulon. Ces résultats plus faibles permettent d'éloigner les résultats de la spécification et donc de réduire le risque de pourcentage d'OOS dans le temps.
Etages 3 à 5	Graphique 69	La performance est similaire entre les lots d'enregistrement remplis à Evreux et les lots de référence de Zebulon
Etages 6 à Filtre	Graphique 70	
Mass balance	Graphique 71	

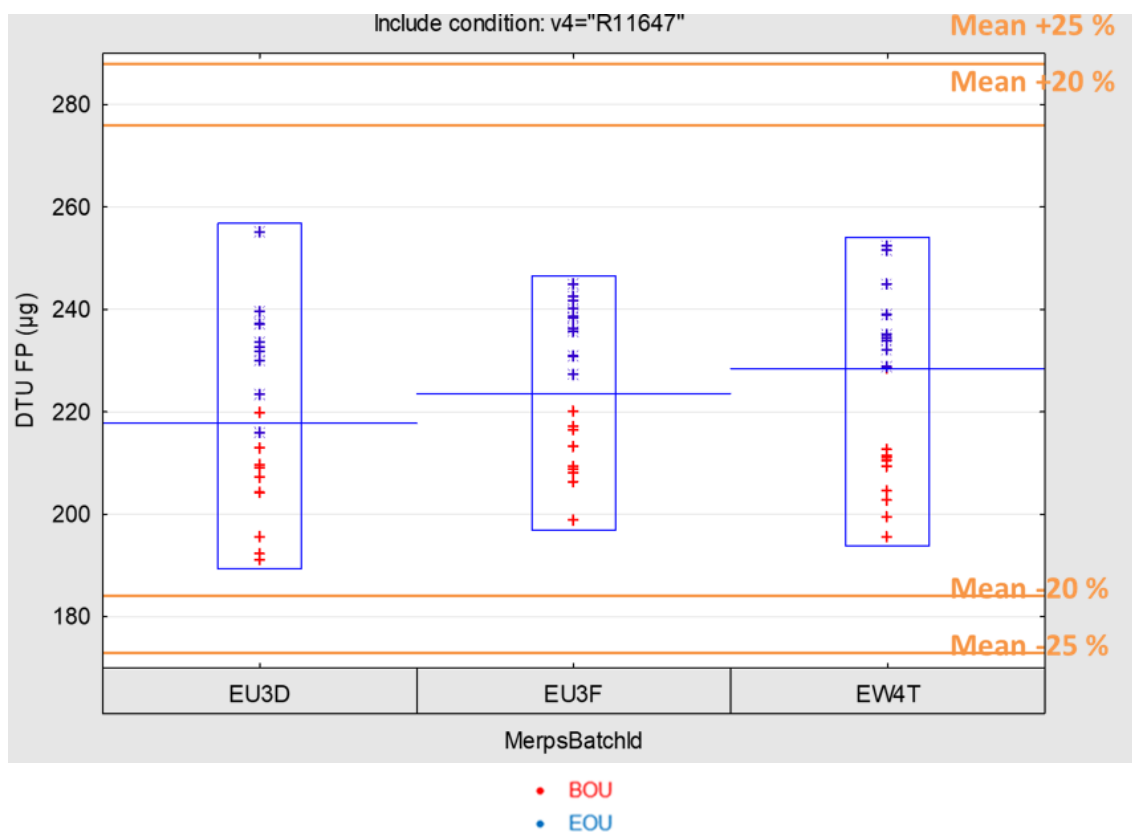
3.3.2. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur à libération pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XVIII. Récapitulatif des résultats DTU à libération pour Advair 21_230 µg

CQA	FP		SX
	Graphique	Conformité vs Spécification	Conformité vs Spécification
Uniformité de teneur	Graphique 9	Conforme	Conforme

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, seuls les résultats de cette dernière seront présentés.



Graphique 9. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération

3.3.1. Conclusions des résultats à libération obtenus pour Advair 21_230 µg

Les résultats obtenus à libération pour le dosage 21_230 µg d'Advair sont tous conformes aux spécifications. Des différences ont été constatées avec Zebulon pour la gorge et les étages 0 à 2. Ces différences réduisant le risque d'OOS en stabilité, aucune action n'a été prise les concernant. Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIX. Conclusions des résultats à libération pour Advair 21_230 µg

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
CI	Gorge	Conforme	Aucunes différences significatives entre les lots produits à Evreux. Les résultats obtenus pour les étages 0 à 2 d'Evreux sont plus faible que les lots de référence de Zebulon. Le risque d'OOS est donc diminué.
	Etages 0 à 2	Conforme	
	Etages 3 à 5	Conforme	
	Etages 6 à Filtre	Conforme	
	Masse Balance	Conforme	
DTU	Uniformité de teneur	Conforme	La variabilité est comparable entre les lots avec aucune valeur en dehors de l'intervalle $\pm 20\%$

4. Résultats obtenus jusqu'à 6 mois

Deux conditions de stabilités ont été étudiées : 25°C_60%RH et 40°C_75%RH. La première condition est la condition de stabilité « standard » d'une durée de 18 mois. La deuxième est la condition « accélérée » qui s'arrête après 6 mois. Les résultats seront présentés en commun pour les deux conditions. Deux lots de Zebulon par dosage ont été utilisés afin de permettre une comparaison des performances entre les deux sites.

Lors de l'extraction des données pour chaque point de stabilité, il est nécessaire de générer les graphiques et ajouter les spécifications manuellement. La quantité de données à traiter étant conséquente et répétitive, une optimisation de leurs traitements par le développement puis l'utilisation de macro a été réalisée.

4.1. Advair 21_45 µg après 6 mois en étuve climatique

4.1.1. Résultats profils aérodynamique

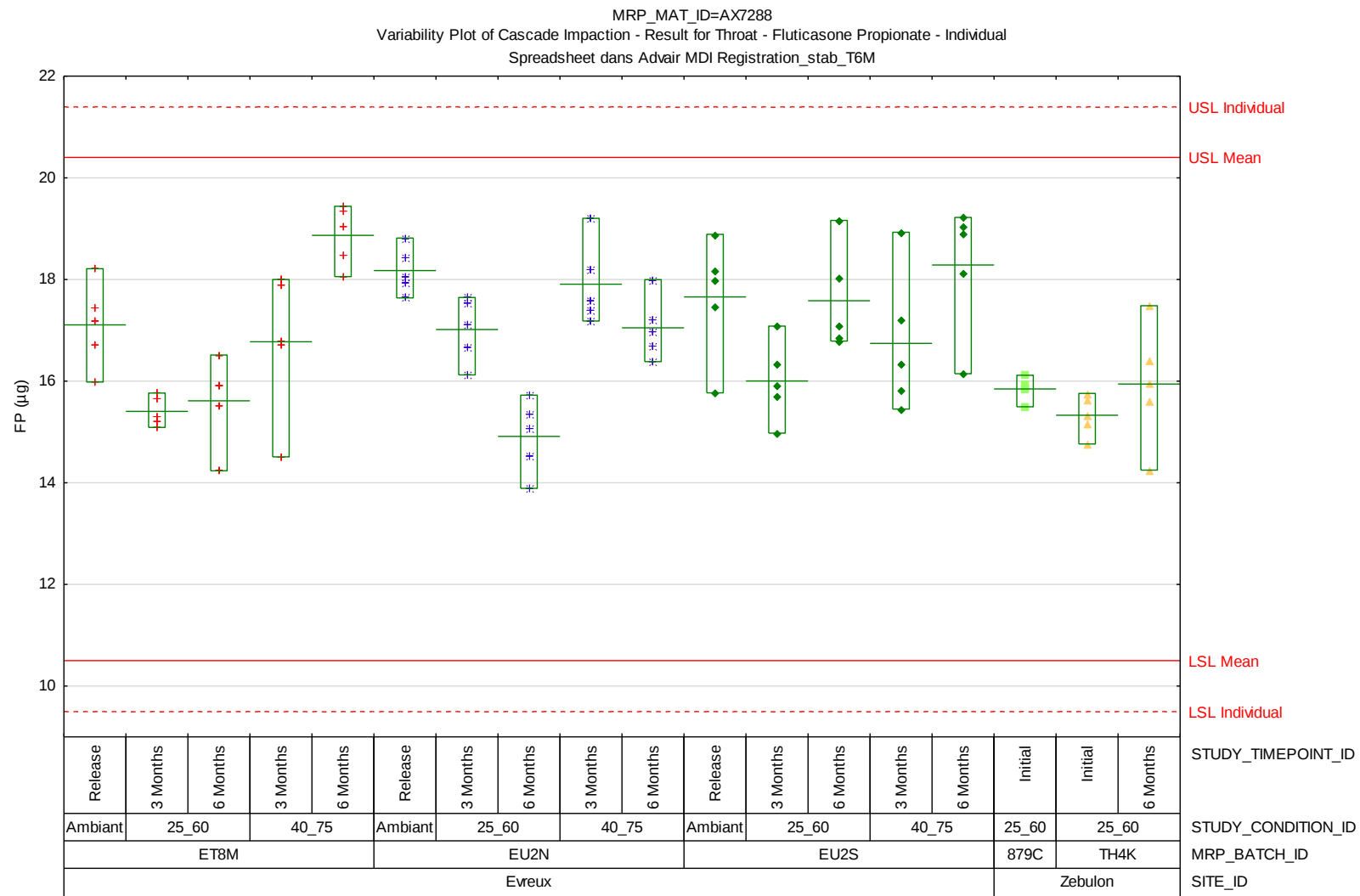
Les résultats obtenus pour les analyses CI après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XX. Récapitulatif des résultats CI de l'étude de stabilité après 6 mois pour Advair 21_45 µg

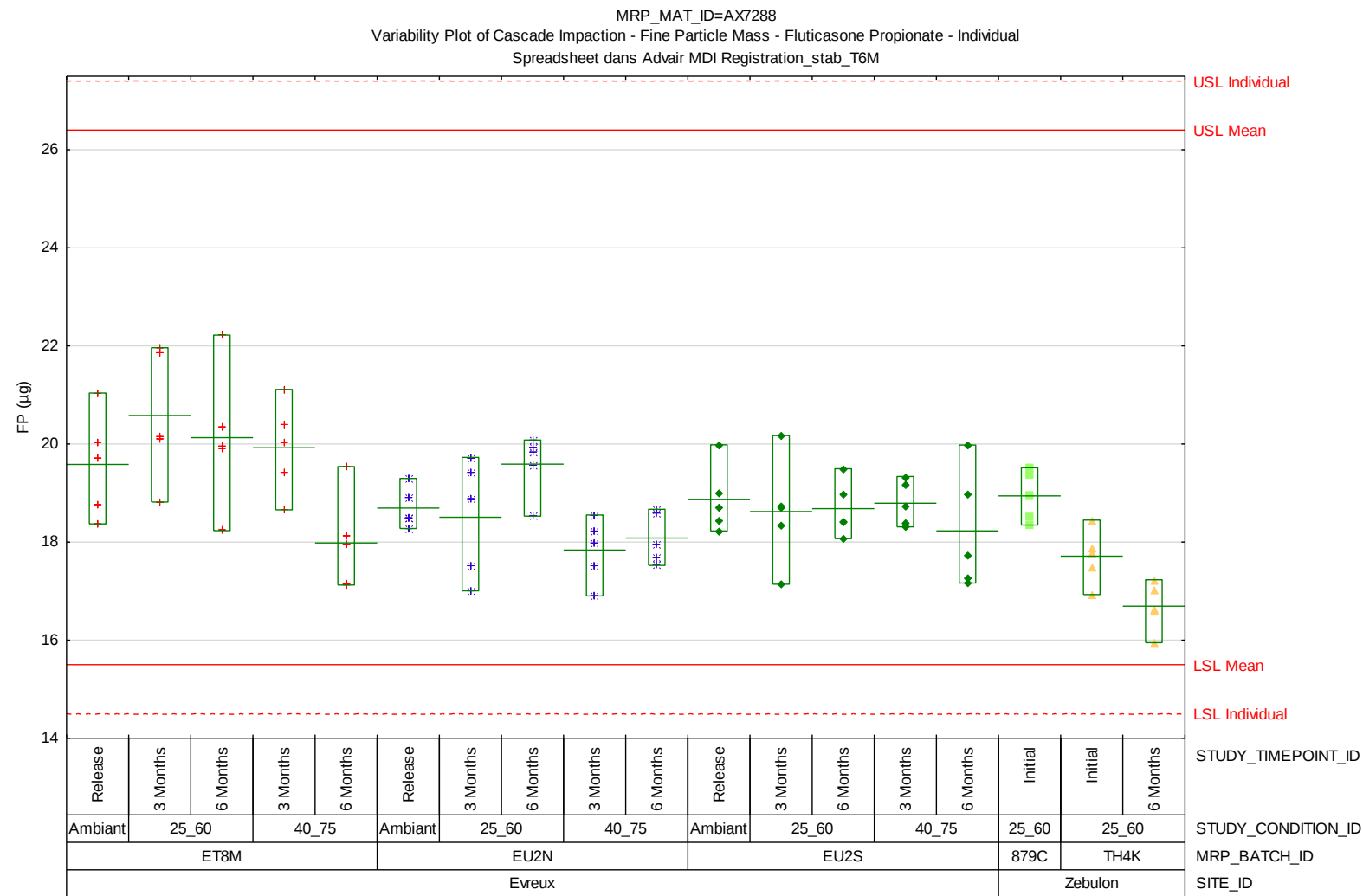
Etages CI	Graphiques pour la FP	Conformité vs Spécification FP		Graphiques pour la SX	Conformité vs Spécification SX	
		3 mois	6 mois		3 mois	6 mois
Gorge	Graphique 10	Conforme	Conforme	Graphique 72	Conforme	Conforme
Etages 0 à 2	Graphique 74	Conforme	Conforme	Graphique 75	Conforme	Conforme
Etages 3 à 5	Graphique 11	Conforme	Conforme	Graphique 73	Conforme	Conforme
Etages 6 à Filtre	Graphique 76	Conforme	Conforme	Graphique 77	Conforme	Conforme
Masse balance	Graphique 78	Conforme	Conforme	Graphique 79	Conforme	Conforme

Les étages 3 à 5 et la gorge étant les CQA les plus sensibles en stabilité pour un MDI, ils seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de la SX suivent de près ceux de la FP, ils seront en **Annexe 10**.

Implémentation d'Advair MDI - Résultats obtenus jusqu'à 6 mois



Graphique 10. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité



Graphique 11. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

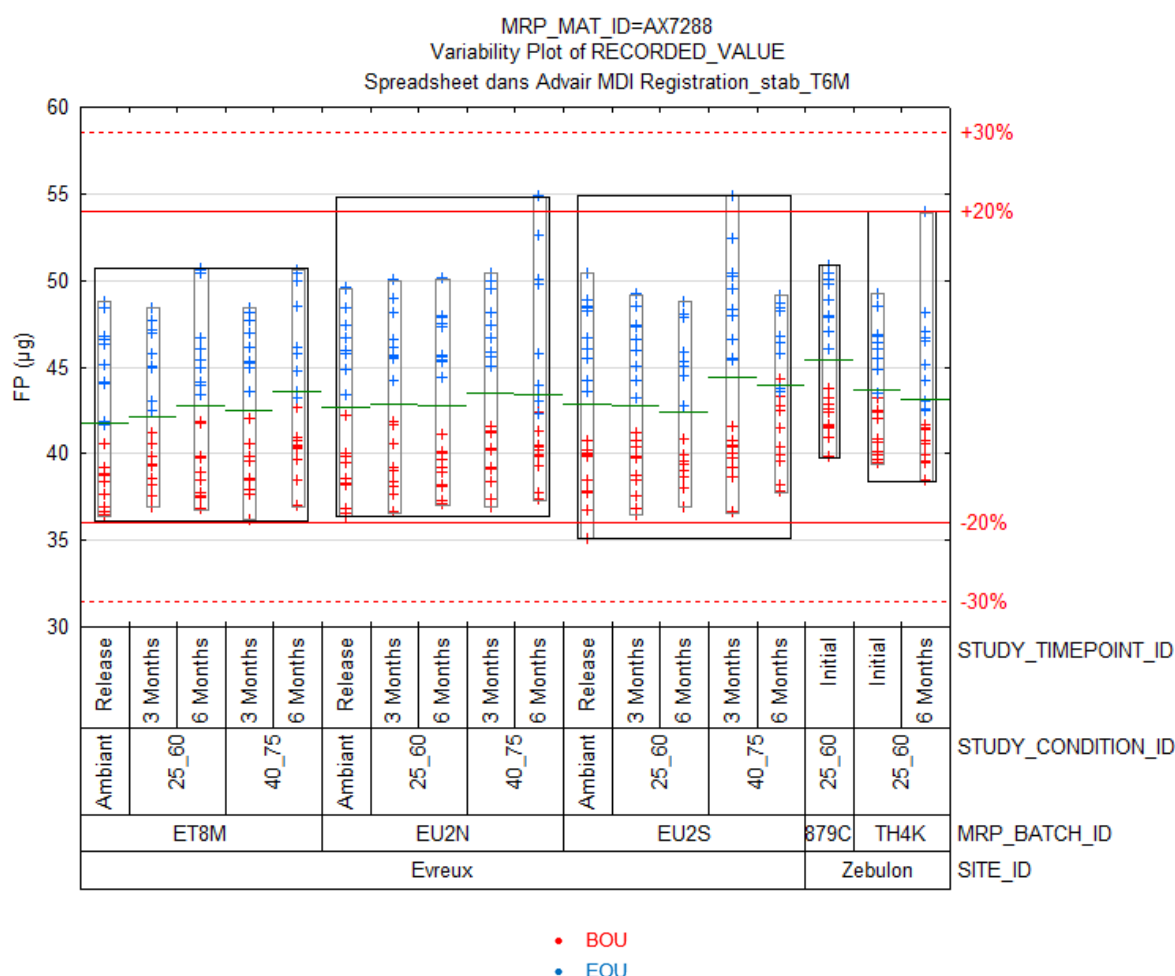
4.1.2. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXI. Résultats DTU pour Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité pour les conditions 25°C_60%RH et 40°C_75%RH

CQA	Graphique pour la FP	Conformité vs Spécification FP		Graphiques pour la SX	Conformité vs Spécification SX	
		3 mois	6 mois		3 mois	6 mois
Uniformité de teneur	Graphique 12	Conforme	Conforme	Graphique 80	Conforme	Conforme

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP, seuls les résultats de cette dernière seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de l'uniformité de teneur de la SX sont présentés en **Annexe 11**.



Graphique 12. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

4.1.3. Conclusions des 6 mois de stabilités pour Advair 21_45 µg

Les résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour le dosage 21_45 µg d'Advair sont tous conforme aux spécifications. Ces conclusions, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXII. Conclusions des résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
CI	Gorge	Conforme	Tous les lots d'Evreux présentent des tendances similaires en valeurs moyennes et individuelles pour chaque condition.
	Etages 0 à 2	Conforme	Les lots fabriqués à Evreux ont de meilleures performances pour la gorge FP & SX que Zebulon. Cette différence est due à une diminution des performances pour la gorge FP & SX à 3 mois suivi d'un plateau comparé à Zebulon où seule l'augmentation entre le point initial et 6 mois est visible
	Etages 3 à 5	Conforme	Les lots fabriqués à Evreux ont une meilleure performance pour les étages 0 à 2 FP & SX comparés à Zebulon.
	Etages 6 à Filtre	Conforme	Les lots fabriqués à Evreux semblent présenter une performance plus stable pour les étages 3 à 5 FP & SX comparée à Zebulon.
	Masse Balance	Conforme	Aucun risque d'OOS à long terme n'a été identifié pour les lots d'Evreux à ce stade de la stabilité.
DTU	Uniformité de teneur	Conforme	Tous les lots d'Evreux présentent des tendances similaires en valeurs moyennes et individuelles pour chaque condition. Les lots d'Evreux présentent une performance plus faible pour toutes analyses DTU comparé à Zebulon. Cette performance plus faible s'explique par des résultats initiaux plus faible pour Zebulon ainsi que par une différence dans leurs paramètres de remplissage. Aucun risque d'OOS à long terme n'a été identifié pour les lots d'Evreux à ce stade de la stabilité.

4.2. Advair 21_115 µg après 6 mois en étuve climatique

4.2.1. Résultats profils aérodynamique

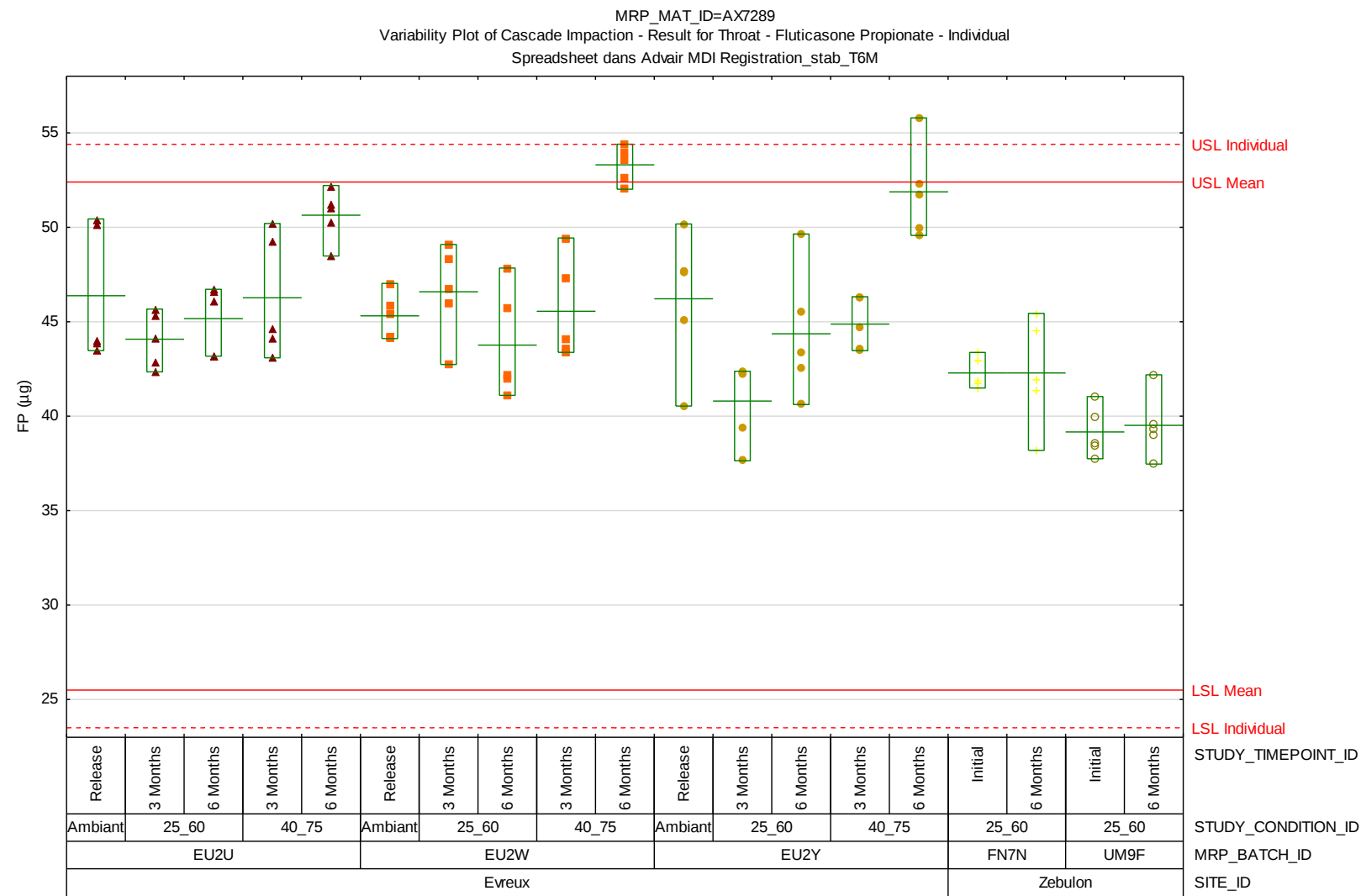
Les résultats obtenus pour les analyses CI après 6 mois de stabilité pour Advair 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXIII. Récapitulatif des résultats CI de l'étude de stabilité après 6 mois pour Advair 21_115 µg

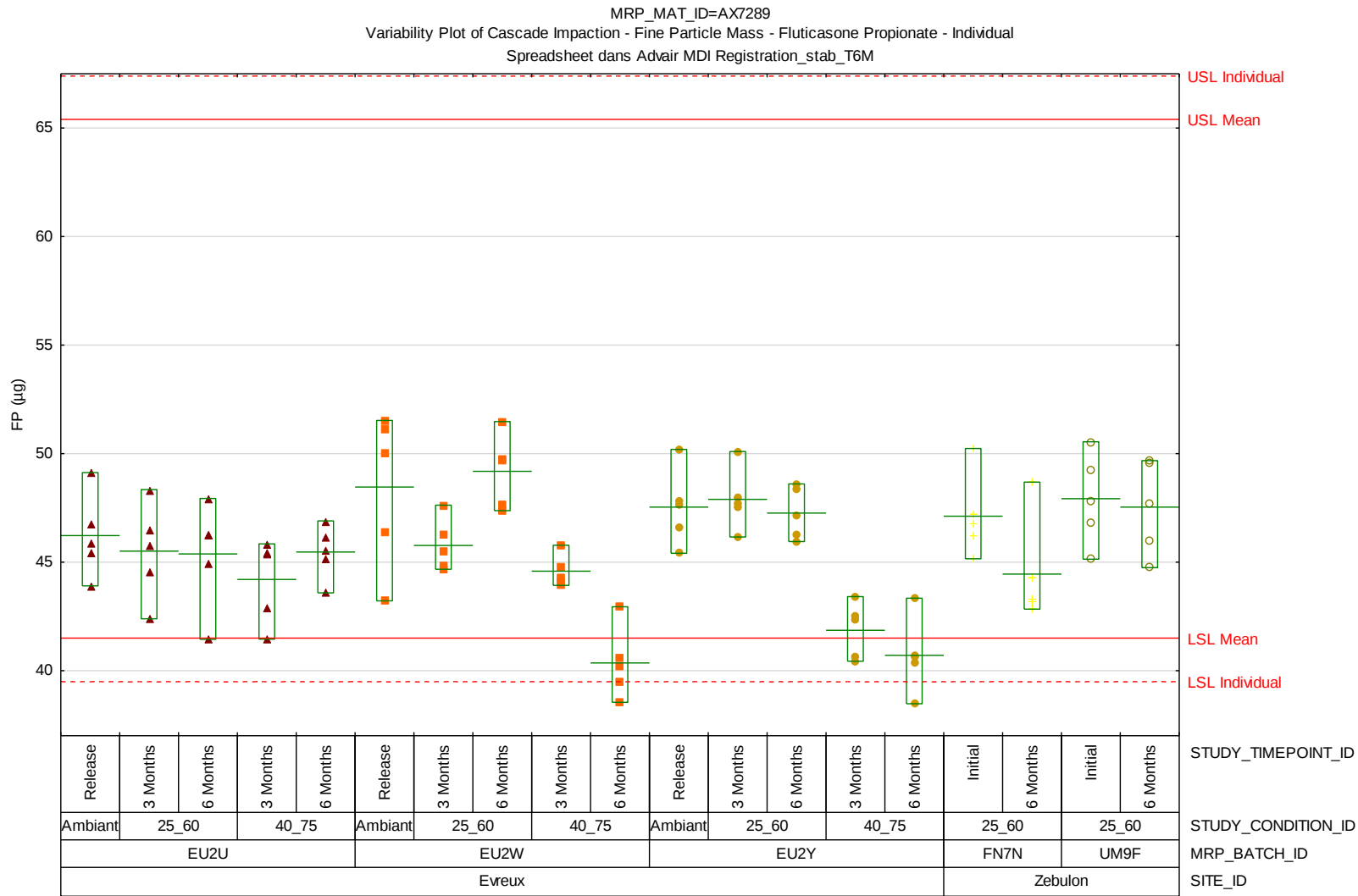
Etages CI	Graphiques pour la FP	Conformité vs Spécification FP		Conformité vs Spécification SX	
		3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
Gorge	Graphique 13	Conforme	N/C à 40°C_75%RH	Conforme	Conforme
Etages 0 à 2	Graphique 81	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Etages 3 à 5	Graphique 14	Conforme	N/C à 40°C_75%RH	Conforme	Conforme
Etages 6 à Filtre	Graphique 82	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse balance	Graphique 83	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Les étages 3 à 5 et la gorge étant les CQA les plus sensible en stabilité pour un MDI, ils seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de la SX suivant de prêt ceux de la FP, et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, ils ne seront pas présentés pour ce dosage.

Implémentation d'Advair MDI - Résultats obtenus jusqu'à 6 mois



Graphique 13. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité



Graphique 14. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité

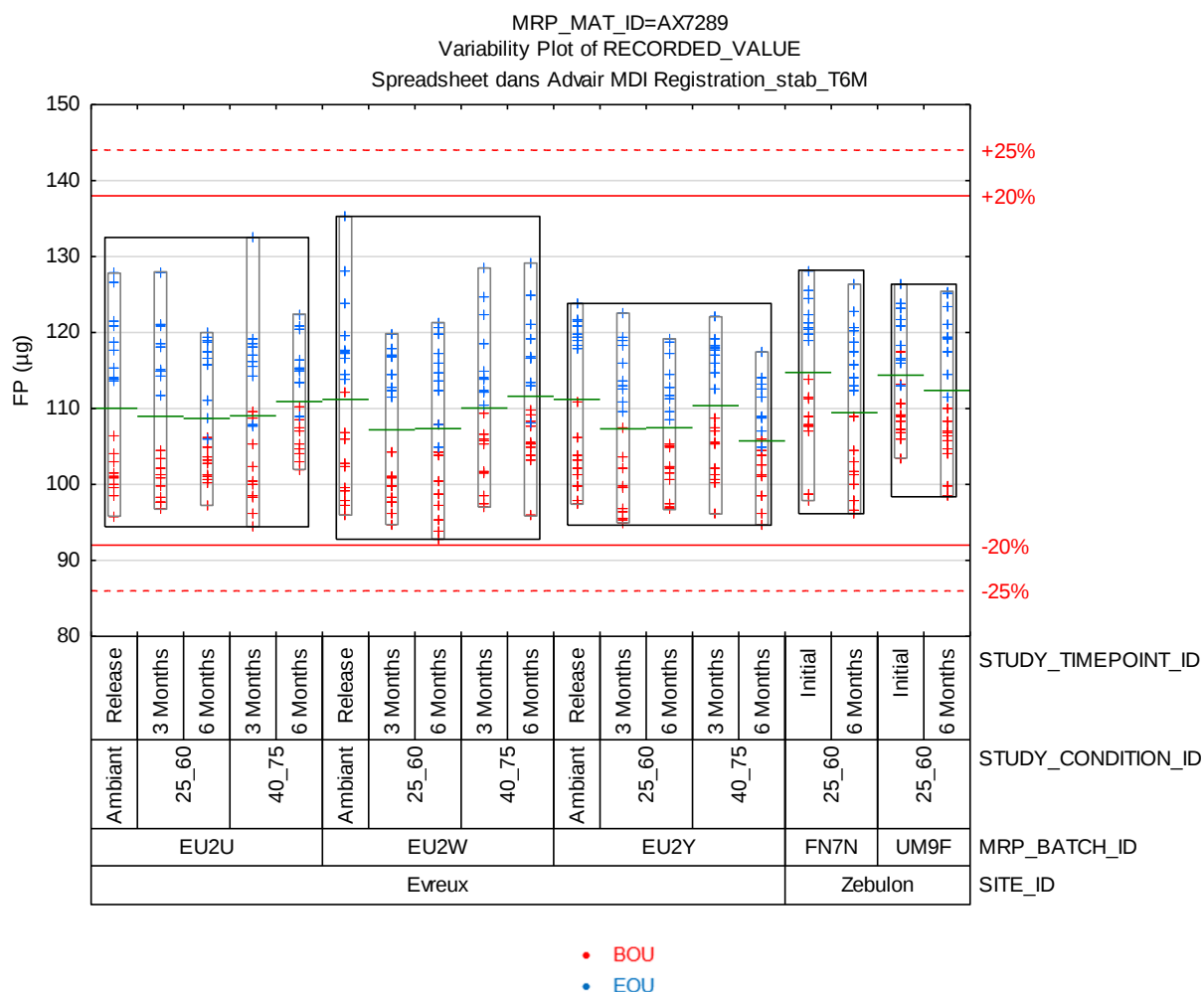
4.2.1. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur après 6 mois de stabilité pour Advair 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXIV. Résultats DTU pour Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité pour les conditions 25°C_60%RH et 40°C_75%RH

CQA	Graphique pour la FP	Conformité vs Spécification FP		Conformité vs Spécification SX	
		3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
Uniformité de teneur	Graphique 15	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP et ayant déjà été présenté pour le dosage 21_45 µg, seuls les résultats de cette dernière seront présentés.



Graphique 15. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité

4.2.1. Conclusions des 6 mois de stabilités pour Advair 21_115 µg

Les résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour le dosage 21_115 µg d'Advair sont tous conforme aux spécifications. Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXV. Conclusions des résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_115 µg

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
CI	Gorge	Non conforme pour la condition 40°C_75%RH FP uniquement	Les résultats (individuels et moyens) OOS pour la gorge et les étages 3 à 5 pour la FP uniquement ont été observés à 6 mois pour la condition 40°C_75%RH. Les changements constatés dans cette condition de stockage accélérée peuvent ne pas prédire de manière adéquate les changements physiques du produit dans des conditions de stockage étendue et normale. Ainsi, ses résultats OOS pour la condition 40°C_75%RH sont considérés comme non indicatif des performances réelles durant la durée de vie d'un MDI en stabilité. Ceci est supporté par les résultats obtenus avec le MDI dans des conditions de stockage optimal (25°C_60%RH) après 3 et 6 mois qui n'ont montrés aucun résultats OOS pour les analyses CI.
	Etages 0 à 2	Conforme	
	Etages 3 à 5	Non conforme pour la condition 40°C_75%RH FP uniquement	Les résultats pour la gorge avec l'API FP & SX présentent des performances similaires à Zebulon pour la condition 25°C_60%RH contrairement au dosage 21_45 µg. Les lots d'Evreux voit leur tendance diminuer après 3 mois de stabilité pour atteindre un plateau.
	Etages 6 à Filtre	Conforme	Tous les lots d'Evreux présentent des tendances similaires en valeurs moyennes et individuelles pour chaque condition pour les étages 0 à 2, 6 à filtre ainsi que pour le mass balance. Les lots fabriqués à Evreux ont une meilleure performance pour les étages 0 à 2 FP & SX comparé à Zebulon.
	Masse Balance	Conforme	Les lots fabriqués à Evreux semblent présenter une performance plus stable à 25°C_60%HR pour les étages 3 à 5 FP & SX comparé à Zebulon. Aucun risque d'OOS à long terme n'a été identifié pour les lots d'Evreux à ce stade de la stabilité.
DTU	Uniformité de teneur	Conforme	Tous les lots d'Evreux présentent des tendances similaires en valeurs moyennes et individuelles pour chaque condition. Les lots d'Evreux présentent une performance plus faible pour toutes analyses DTU comparé à Zebulon. Cette performance plus faible s'explique par des résultats initiaux plus faible pour Zebulon ainsi que par une différence dans leurs paramètres de remplissage. Aucun risque d'OOS à long terme n'a été identifié pour les lots d'Evreux à ce stade de la stabilité.

4.3. Advair 21_230 µg après 6 mois en étuve climatique

4.3.1. Résultats profils aérodynamique

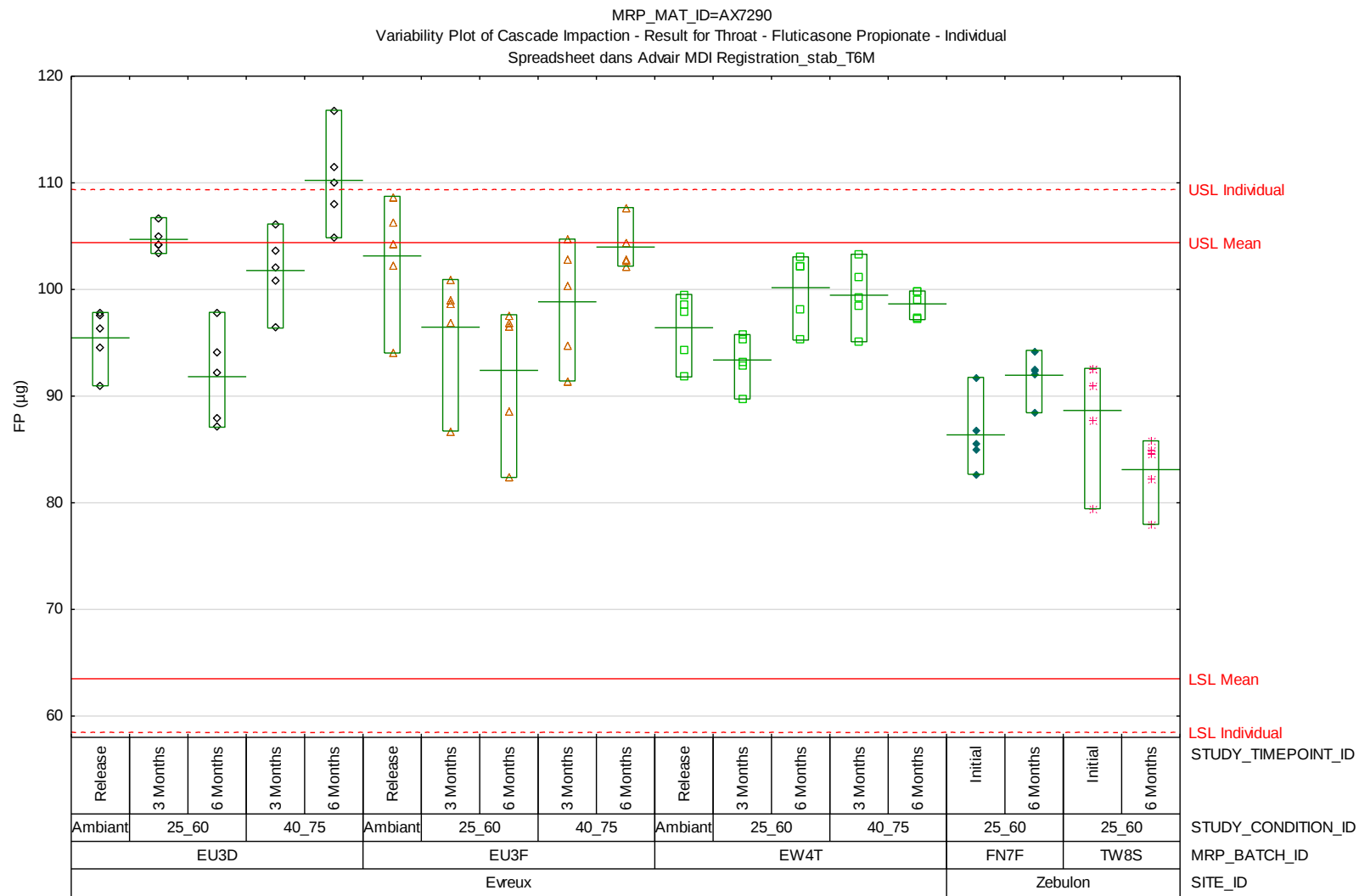
Les résultats obtenus pour les analyses CI après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXVI. Récapitulatif des résultats CI de l'étude de stabilité après 6 mois pour Advair 21_230 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP	Conformité vs Spécification FP		Conformité vs Spécification SX	
		3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
Gorge	Graphique 16	N/C à 25°C_60%RH	N/C à 40°C_75%RH	Conforme	Conforme
Etages 0 à 2	Graphique 84	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Etages 3 à 5	Graphique 17	N/C à 40°C_75%RH	N/C à 40°C_75%RH	Conforme	Conforme
Etages 6 à Filtre	Graphique 85	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse balance	Graphique 86	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

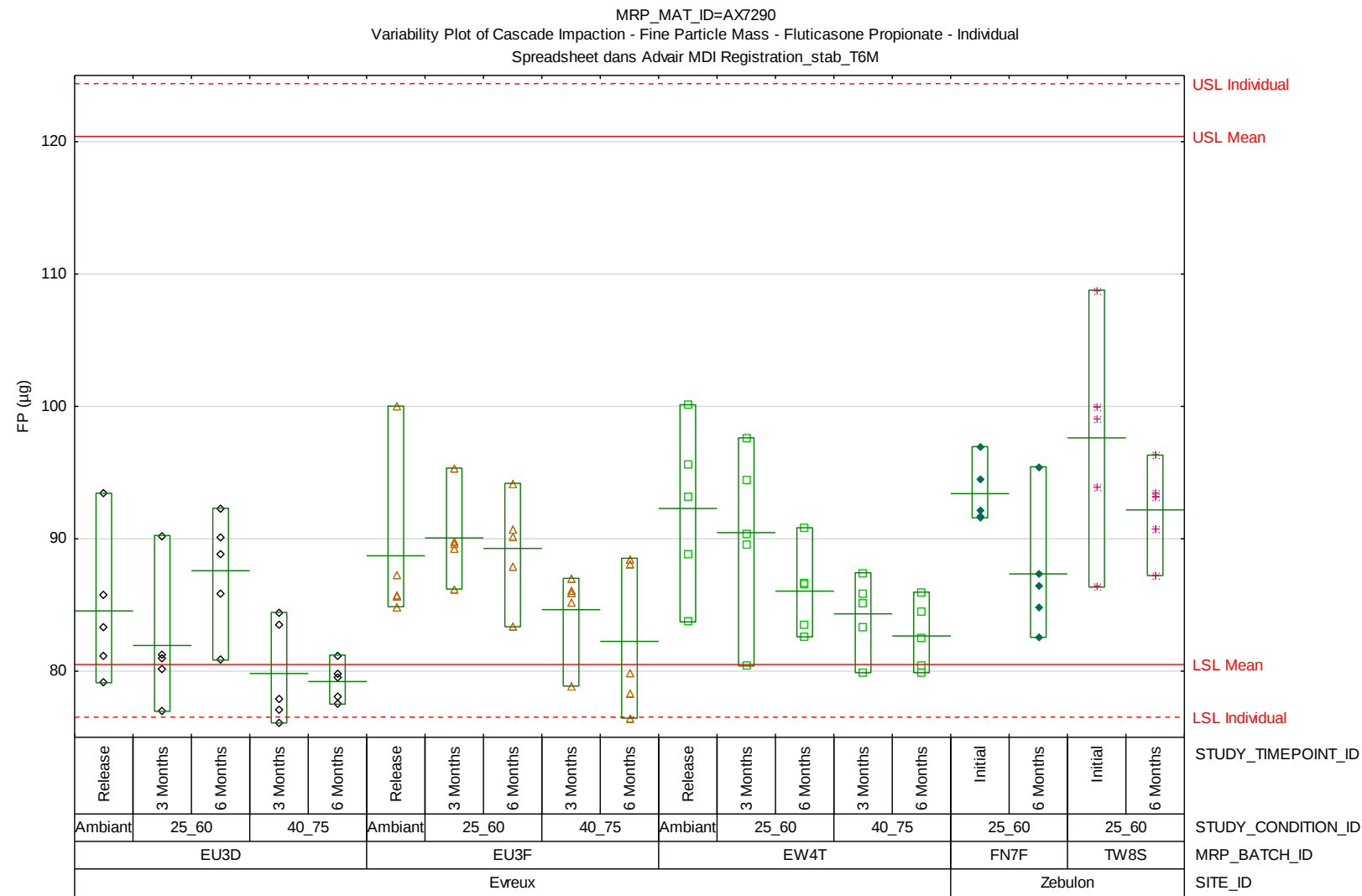
Les étages 3 à 5 et la gorge étant les CQA les plus sensible en stabilité pour un MDI, ils seront présentés dans le corps du texte. Les résultats de la SX suivant de prêt ceux de la FP, et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, ils ne seront pas présentés pour ce dosage.

Implémentation d'Advair MDI - Résultats obtenus jusqu'à 6 mois



Graphique 16. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité

Implémentation d'Advair MDI - Résultats obtenus jusqu'à 6 mois



Graphique 17. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité

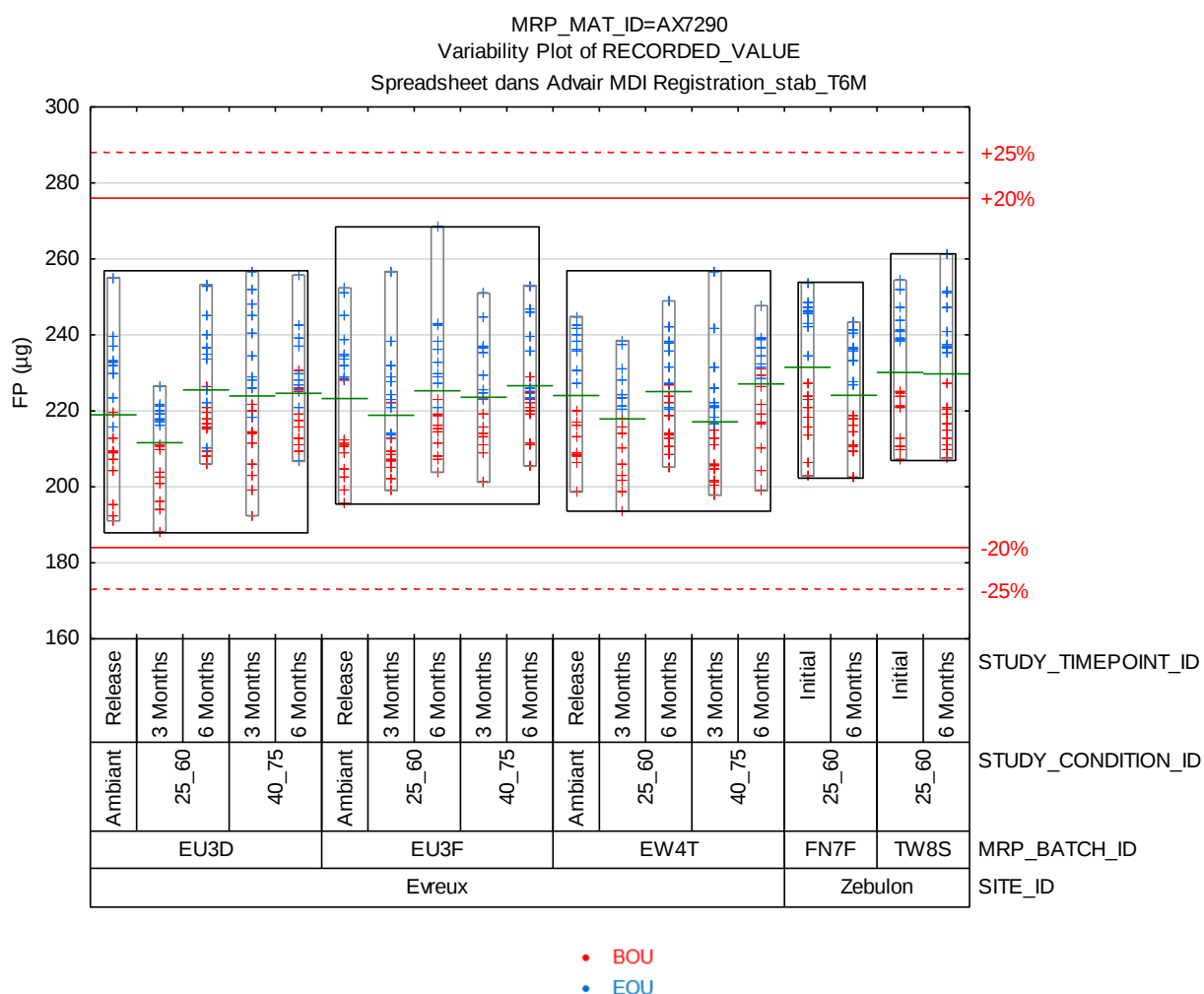
4.3.1. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXVII. Résultats DTU pour Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité pour les conditions 25°C_60%RH et 40°C_75%RH

CQA	Graphs pour FP	Conformité vs Spécification FP		Conformité vs Spécification SX	
		3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
Uniformité de teneur	Graphique 18	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP et ayant déjà été présenté pour le dosage 21_45 µg, seuls les résultats de cette dernière seront présentés.



Graphique 18. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité

4.3.2. Conclusions des 6 mois de stabilités pour Advair 21_230 µg

Les résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour le dosage 21_230 µg d'Advair sont tous conforme aux spécifications. Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXVIII. Conclusions des résultats obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
CI	Gorge	Non conforme pour les deux conditions	Des résultats OOS pour la gorge et les étages 3 à 5 pour la FP uniquement ont été détectés à 3 mois pour les deux conditions et à 6 mois uniquement pour la condition 40°C_75%RH. Les changements constatés dans la condition de stockage accélérée (40°C_75%RH) peuvent ne pas prédire de manière fiable les changements physiques du produit dans des conditions de stockage étendue et normale. Ainsi, ses résultats OOS pour la condition 40°C_75%RH sont considérés comme non indicatif des performances réelles durant la durée de vie d'un MDI en stabilité.
	Etages 0 à 2	Conforme	Les résultats obtenus dans la condition de stockage optimal (25°C_60%RH) après 3 et 6 mois de stabilité ne montrant ou ne confirmant pas de résultats OOS supporte l'aspect non indicatif des résultats obtenus dans la condition accélérée.
	Etages 3 à 5	Non conforme pour la condition 40°C_75%RH	Le résultat OOS pour la gorge FP à 3 mois pour la condition 25°C_60%RH n'a pas été confirmé à 6 mois de stabilité. Le lot impliqué est retourné dans la tendance des autres lots d'Evreux à 6 mois de stabilité. Les résultats à 9 mois permettront de confirmer cette tendance et de statuer si l'OOS à 3 mois était indicative d'un problème.
	Etages 6 à Filtre	Conforme	Les performances d'Evreux pour la gorge FP & SX sont meilleures que celle de Zebulon sauf pour le lot OOS. Les lots d'Evreux diminuent en stabilité après 6 mois de stabilité tandis que ceux de Zebulon semblent montrer une augmentation. Ces résultats devront être confirmés avec les résultats du 9 mois. Les lots fabriqués à Evreux ont une meilleure performance pour les étages 0 à 2 FP & SX comparé à Zebulon.
	Masse Balance	Conforme	Les lots d'Evreux présentent des performances similaires à Zebulon pour les étages 3 à 5 FP contrairement aux autres dosages. Aucun risque d'OOS à long terme n'a été identifié pour les lots d'Evreux à ce stade de la stabilité pour les analyses CI autres que la gorge et FPM.

CQA		Conformité vs spécification	Commentaires
DTU	Uniformité de teneur	Conforme	Tous les lots d'Evreux présentent des tendances similaires en valeurs moyennes et individuelles pour chaque condition. Les lots d'Evreux présentent une performance plus faible pour toutes analyses DTU comparé à Zebulon. Cette performance plus faible s'explique par des résultats initiaux plus faible pour Zebulon ainsi que par une différence dans leurs paramètres de remplissage. Aucun risque d'OOS à long terme n'a été identifié pour les lots d'Evreux à ce stade de la stabilité.

4.4. Conclusions des 6 mois de stabilités

Le dosage le plus faible d'Advair (21_45 µg) ne présente aucun résultat non conforme. Le dosage moyen (21_115 µg) présente des résultats non conformes pour la gorge et les étages 3 à 5 pour le PA FP uniquement dans la condition de stabilité accélérée (40°C_75%RH). Le dosage fort (21_230 µg) présente des résultats non conformes pour la gorge et les étages 3 à 5 pour la FP uniquement pour les deux conditions de stabilité.

Les résultats non conformes pour la condition de stabilité accélérée ne sont pas révélateurs d'un défaut produit au vu des résultats dans la condition de stockage classique qui étaient conforme. Ces résultats non conformes sont problématiques pour le dosage fort car ils sont aussi survenus pour la condition de stabilité classique et révèlent donc un problème physique avec le produit.

Le résultat non conforme obtenu après 3 mois de stabilité pour la condition de stabilité 25°C_60%RH avec le fort dosage, même si non confirmé après 6 mois, indique un risque important de non-conformité pour la suite de la stabilité. Des résultats proches des spécifications pour les dosages plus faibles après 6 mois de stabilités entraînent aussi à questionner le risque pour la suite de l'enregistrement. Afin de limiter ce risque, des plans de mitigation afin de déposer le produit en l'état doivent être étudiés. De plus, un plan de back-up à l'aide de la bFP peut être étudié.

Une solution envisageable afin de palier à ses résultats non conformes tout en restant dans les spécifications réglementaires du dossier est l'utilisation d'un l'applicateur optimisée. Cet applicateur présenterait un trou de jet différent permettant de booster les performances du produit.

L'utilisation de la bFP comme source de PA est envisageable mais nécessite d'effectuer un nouveau remplissage de cartouche et de lancer des nouvelles études de stabilités. Cette solution entraînerait un report du dépôt de dossier auprès des autorités ainsi que de la finalisation du transfert avec l'inspection du site.

Une dernière étude afin de comprendre les non-conformités consiste en l'étude du leadtime de la cFP. En effet, la cFP pour les résultats présentés précédemment était en stock depuis 1000 jours environ avant son utilisation.

Ces différentes solutions sont détaillées dans les paragraphes suivants.

IV. Développement de stratégie d'optimisation

1. Preuve de concept de l'impact applicateur

1.1. Généralités sur les applicateurs

1.1.1. Présentation d'un applicateur

La fabrication des applicateurs est basée sur de l'injection plastique dans des moules correspondant au gabarit de l'applicateur désiré.

Les spécifications sur les applicateurs sont différentes selon les marchés, le marché américain étant le marché le plus restrictif. Des tests fonctionnels et dimensionnels sont réalisés afin de vérifier la conformité de l'applicateur au marché américain. Les spécifications dimensionnelles sont : le diamètre interne de soupape, le diamètre du trou de jet, la longueur du trou de jet, la largeur de la fenêtre, la longueur de la fenêtre, la largeur interne de l'embout, la hauteur interne de l'embout et l'identification du plastique par infra-rouge. Les spécifications fonctionnelles sont : la résistance à l'écoulement de l'air, la tenue de la cartouche, le test de pulvérisation et la tenue du capuchon.

Afin d'obtenir un applicateur pour lequel le trou de jet est de 0.49 mm au lieu de 0.51 mm, le changement du moule n'était pas réalisable. En effet, le moule utilisé pour Advair possède 24 empreintes dont le prix est conséquent comparés aux volumes de produits attendus sur le site.

Pour obtenir un applicateur correspondant à la demande, il a été choisi d'utiliser une broche de 0.49 mm pour le trou de jet et de jouer sur la vitesse de refroidissement du plastique afin d'obtenir les dimensions souhaitées.

1.1.2. Impact réglementaire du changement

3 impacts réglementaire ont été identifié avec ce changement :

- Modification de la résistance à l'écoulement de l'air par le trou de jet de l'applicateur
- Changement de la hauteur de l'embout buccal

1.1.2.1. Résistance à l'écoulement de l'air

Le changement du diamètre du trou de jet a conduit à revoir les spécifications sur la résistance à l'écoulement de l'air, mesuré en $\text{cm}^3.\text{min}^{-1}$. L'impact serait de devoir augmenter la spécification supérieure sur ce paramètre tout en révisant celle utiliser sur les différents marchés. La volonté derrière cette révision est de conduire à une homogénéisation des spécifications entre les différents marchés en devenant plus restrictif (écart entre la spécification basse et haute plus faible). Le risque associé est d'avoir des applicateurs en dehors des nouvelles spécifications qui auraient été conforme pour certains marchés avec les

précédentes. Afin de palier à ce problème, il a été proposé d'augmenter la spécification supérieure et de mettre en place des normes internes pour contrôler de manière plus précise ce paramètre.

1.1.2.2. Hauteur de l'embout buccal

Afin d'obtenir la hauteur de l'embout buccale sans modifier le moule, il a été nécessaire de jouer sur les paramètres de l'injection plastique. Pour ce faire, il est nécessaire de « déformer » le moule afin de le rendre plus grand en retardant le maintien de l'ouverture du moule qui contraint l'applicateur dans une certaine position et en augmentant le temps de refroidissement.

1.2. Design de l'étude

La comparaison de l'impact du trou de jet sur les performances d'Advair® pour chaque dosage a nécessité un premier design d'étude. Ce design a visé à réduire le nombre d'échantillons utilisés tout assurant une prise de décision pour la suite de l'étude. Il a donc été décidé d'étudier un lot par dosage.

Un paramètre important des applicateurs impactant fortement les performances du produit est le trou de jet (Figure 30). Cet orifice permettant la sortie de la dose va avoir un impact important sur la forme du nuage de poudre qui sera inhalé par le patient. Selon son diamètre, une quantité variable de poudre se retrouvera déposée sur l'applicateur et l'aérodynamique du nuage sera modifiée.

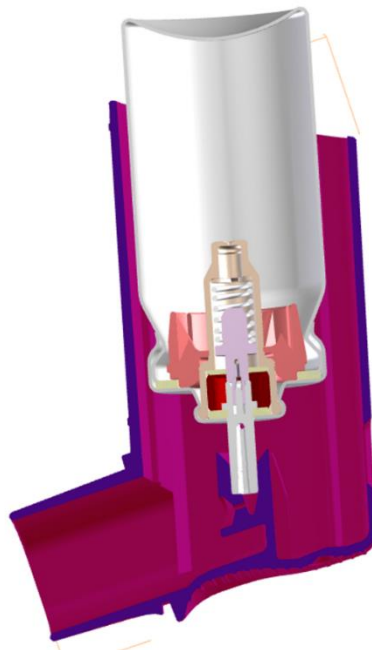


Figure 30. Coupe transversale d'un applicateur et d'une cartouche

Le diamètre du trou de jet des applicateurs a été étudiés jusque 9 mois de stabilité et continuera d'être étudié par la suite pour supporter l'enregistrement du produit. En effet, cette caractéristique est actuellement déposée aux autorités mais l'intervalle donné permet d'utiliser un applicateur optimisé.

Il a donc été choisi de comparer l'applicateur « classique » possédant un trou de jet de 0.51 mm à un applicateur « optimisé » possédant un trou de jet de 0.49 mm.

1.3. Advair 21_45 µg et 21_115 µg

1.3.1. *Résultats Cascade Impaction*

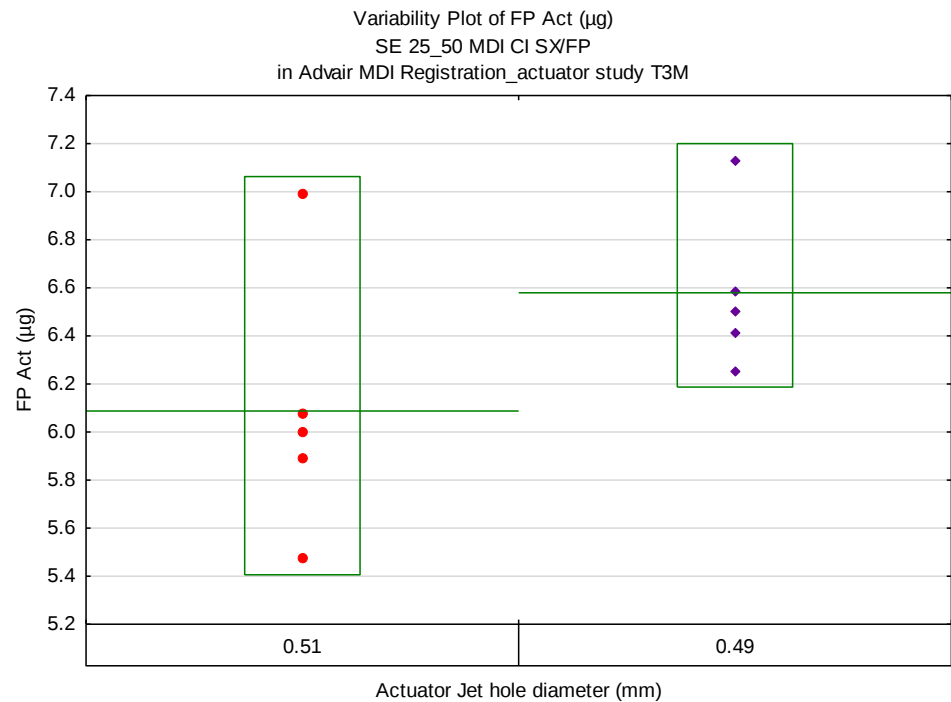
Les résultats obtenus pour les dosages 21_45 µg et 21_115 µg étant conformes et ne présentant pas d'atypicité, il a été décidé de les présenter conjointement dans cette partie. Etant donné qu'il s'agit des dosages les plus faibles, l'impact sur les performances sont peu visible et un seul lot par dosage a été étudié pour cette preuve de concept.

Les résultats obtenus pour les analyses CI lors de la preuve de concept de l'impact applicateur pour Advair 21_45 µg et 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

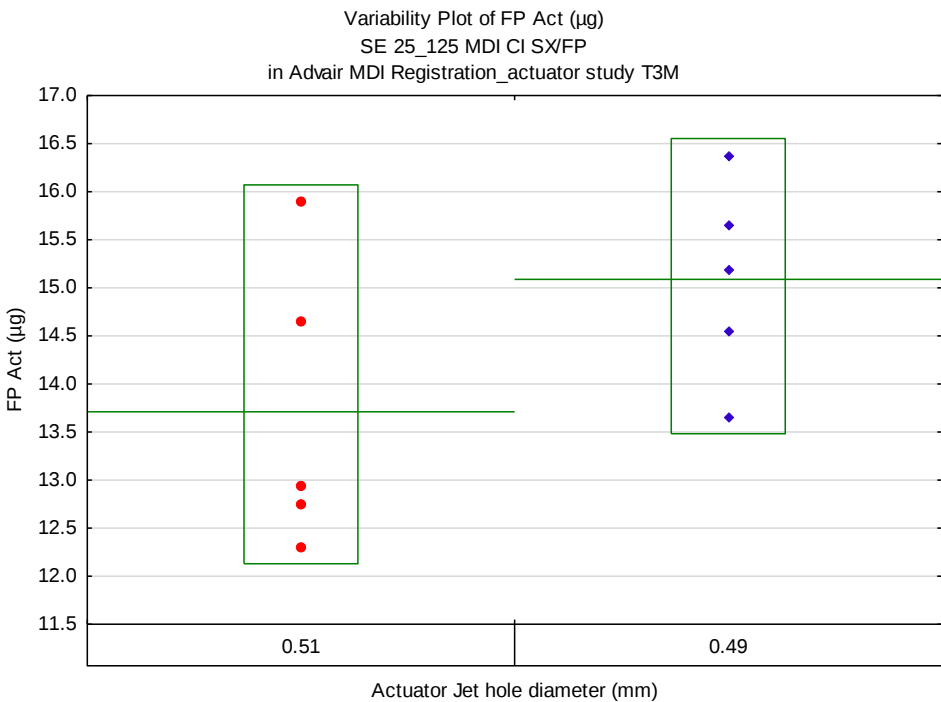
Tableau XXIX. Récapitulatif des résultats CI lors de l'étude de l'impact applicateur pour Advair 21_45 µg et 21_115 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP	Graphique pour la SX (Advair 21_45 µg uniquement)
Gorge	Graphique 21 & Graphique 22	Graphique 89
Etages 0 à 2	Graphique 90 & Graphique 91	Graphique 92
Etages 3 à 5	Graphique 23 & Graphique 24	Graphique 93
Etages 6 à Filtre	Graphique 94 & Graphique 95	Graphique 96
Masse balance	Graphique 98 & Graphique 99	Graphique 96
Applicateur	Graphique 19 & Graphique 20	Graphique 88

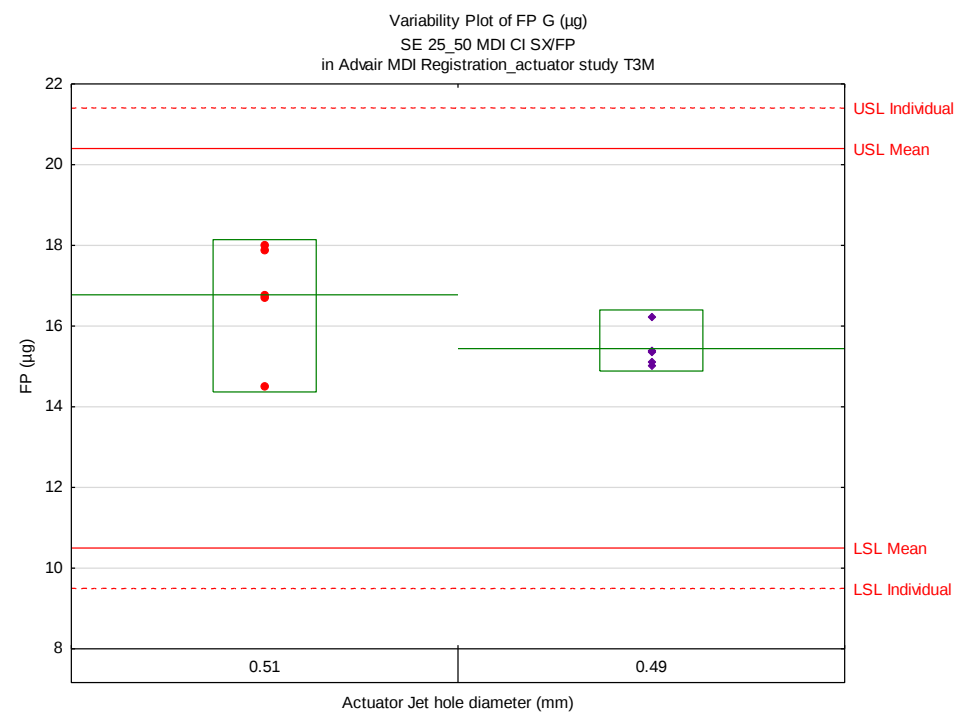
Les résultats critiques de cette étude sont les étages 3 à 5, la gorge et l'applicateur, ceux-ci sont présentés dans le corps du texte. Seul le dosage de la FP est présenté pour Advair 21_45 µg car la SX présente une tendance similaire pour Advair 21_115 µg. Le dosage des PA sur l'applicateur ne possède pas de spécification mais a été réalisé dans cette étude afin de déterminer si le dépôt sur l'applicateur était plus important. Les autres résultats sont présentés en **Annexe 15**.



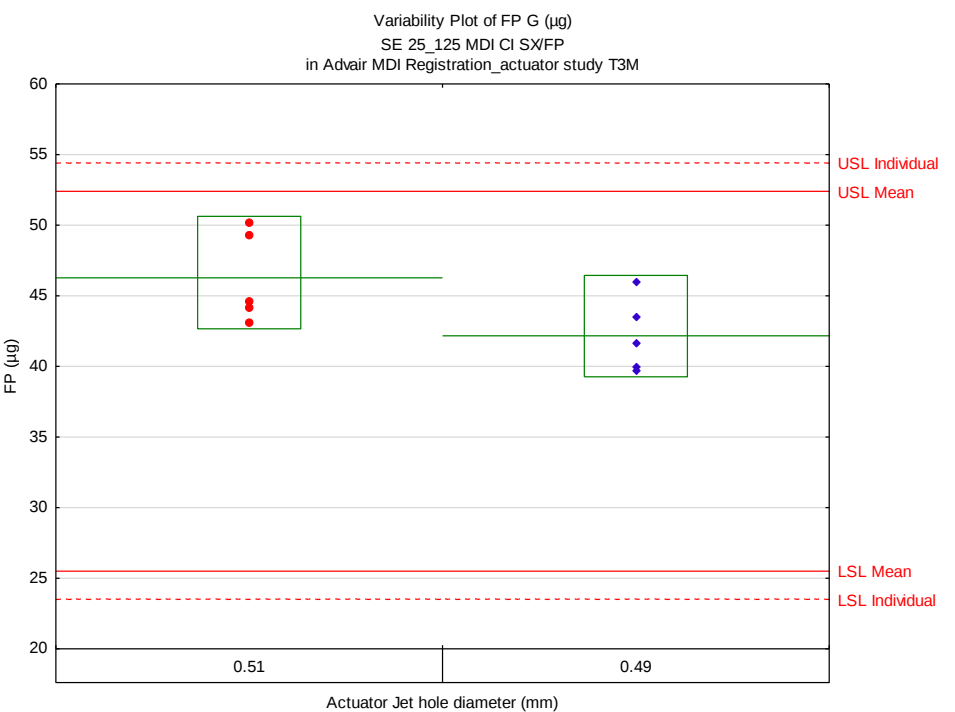
Graphique 19. Résultats CI pour l'applicateur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



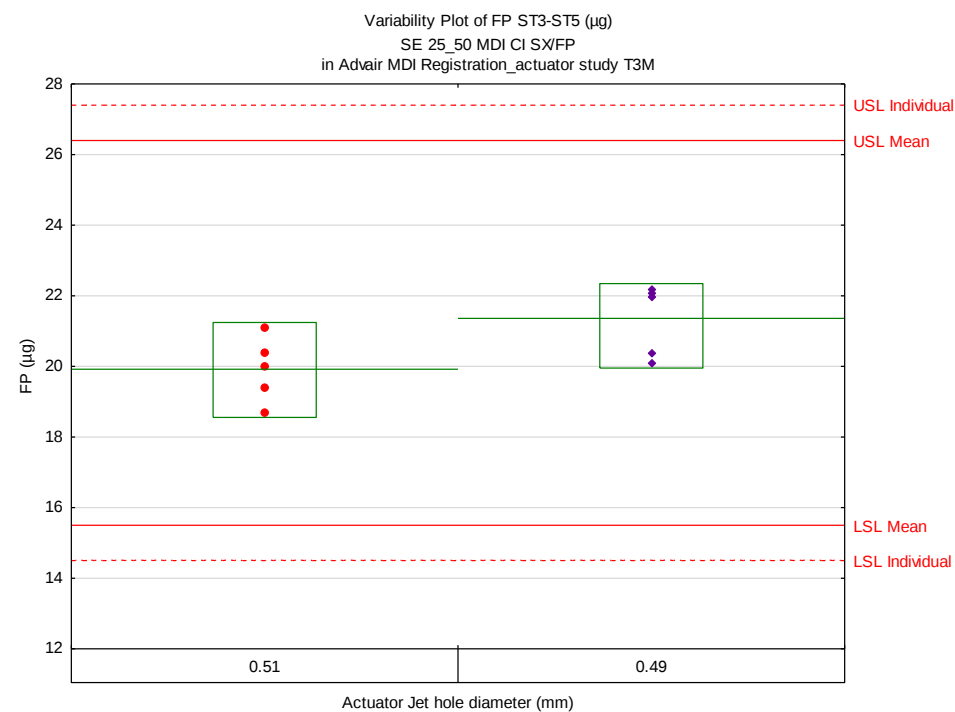
Graphique 20. Résultats CI pour l'applicateur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



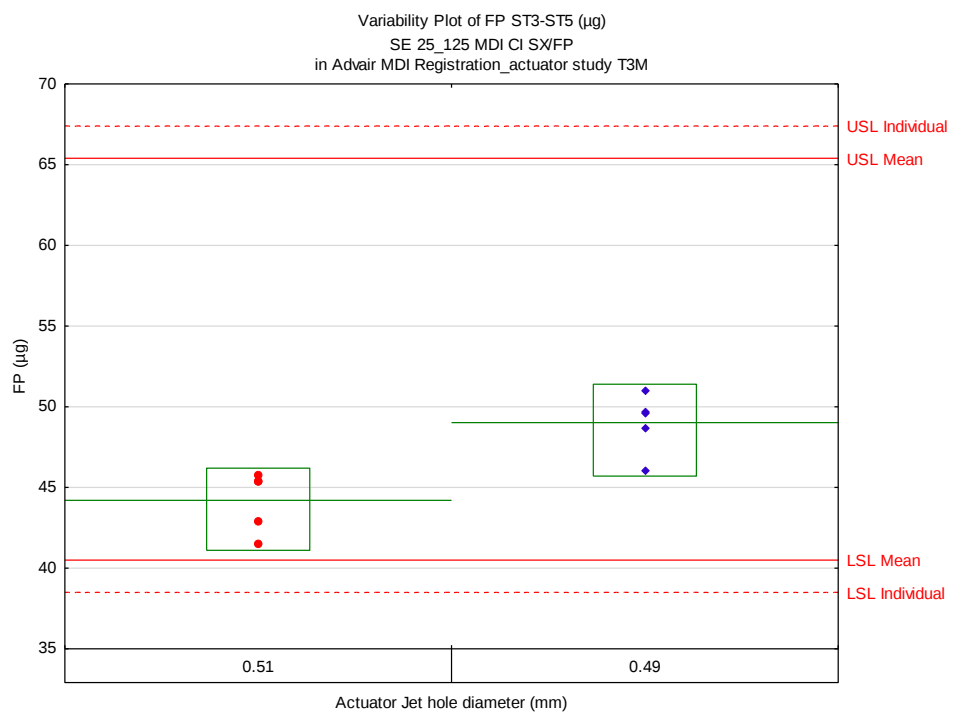
Graphique 21. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



Graphique 22. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



Graphique 23. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



Graphique 24. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

1.3.2. Conclusion de l'étude applicateur pour Advair 21_45 µg et 21_115 µg

Les résultats obtenus pour les dosages 21_45 µg et 21_115 µg d'Advair avec l'utilisation d'un applicateur optimisé (trou de jet de 0.49 mm) semble indiquer :

- Une augmentation légère du dépôt de PA sur l'applicateur,
- Une diminution de PA pour la gorge,
- Une augmentation de PA pour les étages 3 à 5.

Ces résultats sont prometteurs et permettraient de diminuer le risque d'OOS à long terme en recentrant les résultats obtenus pour la gorge et les étages 3 à 5.

1.4. Advair 21_230 µg

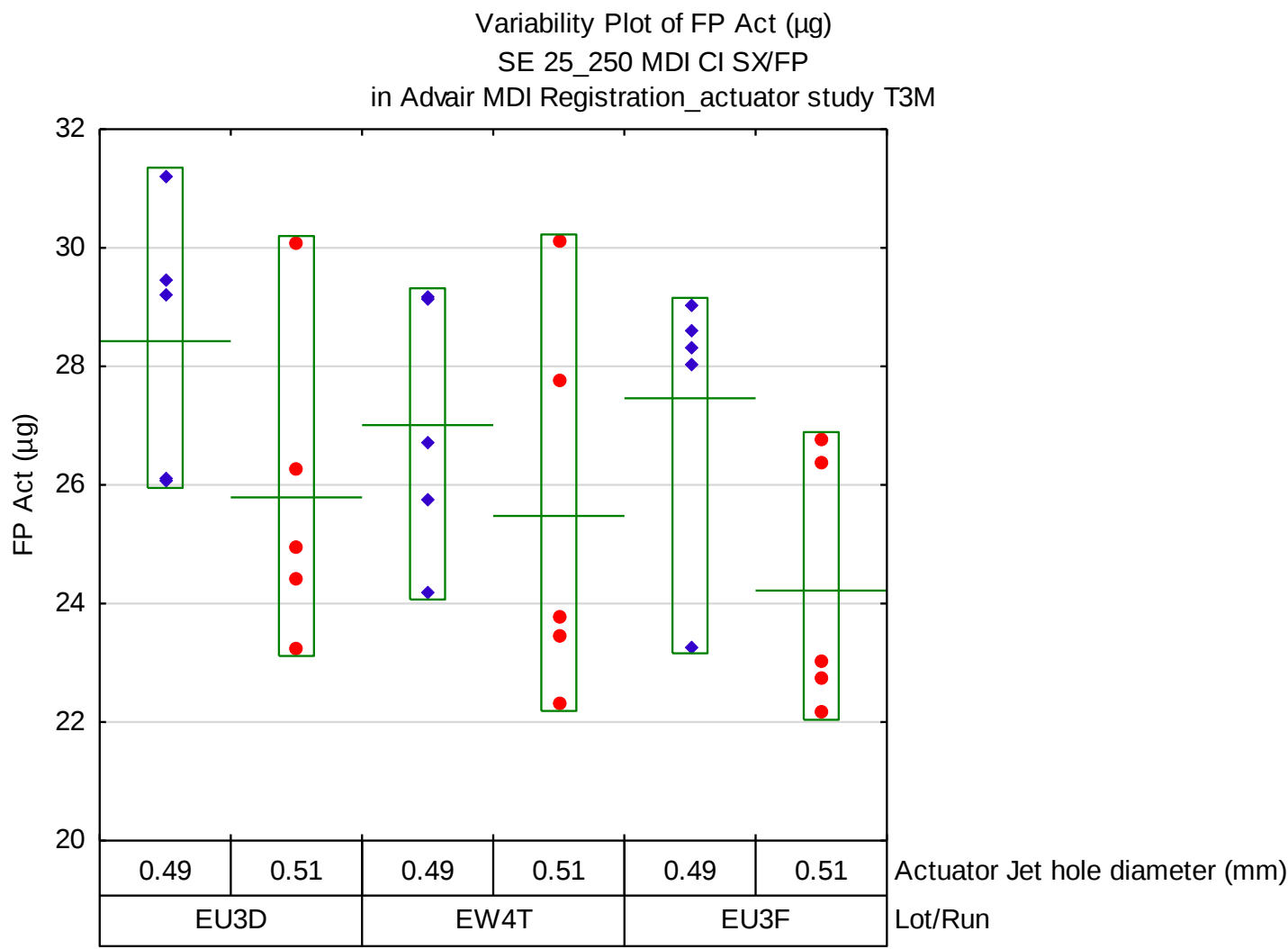
1.4.1. Résultats cascade Impaction

Les résultats obtenus pour les analyses CI lors de la preuve de concept de l'impact applicateur pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

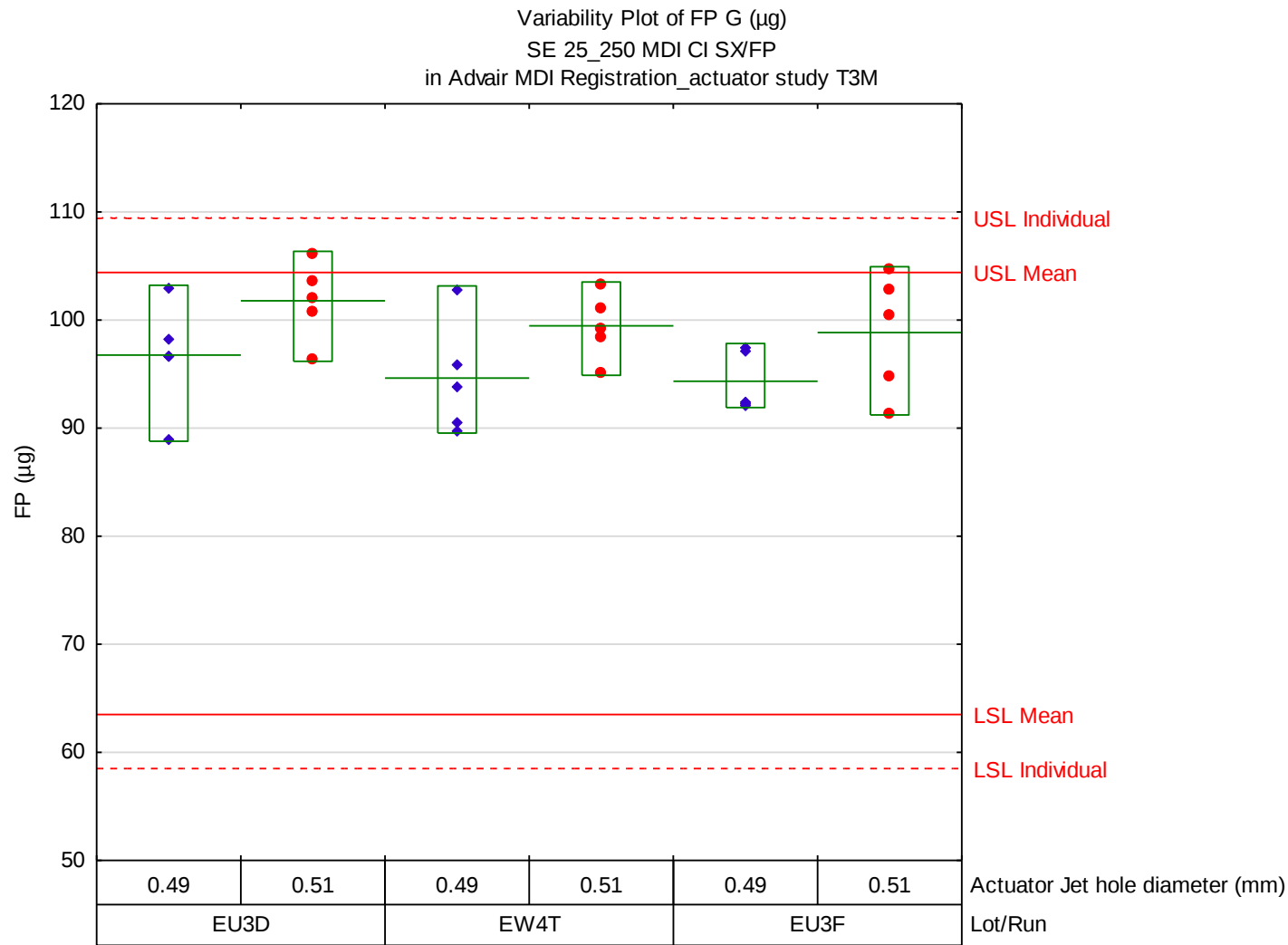
Tableau XXX. Récapitulatif des résultats CI lors de l'étude de l'impact applicateur pour Advair 21_230 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP
Gorge	Graphique 26
Etages 0 à 2	Graphique 100
Etages 3 à 5	Graphique 27
Etages 6 à Filtre	Graphique 101
Masse balance	Graphique 102
Applicateur	Graphique 25

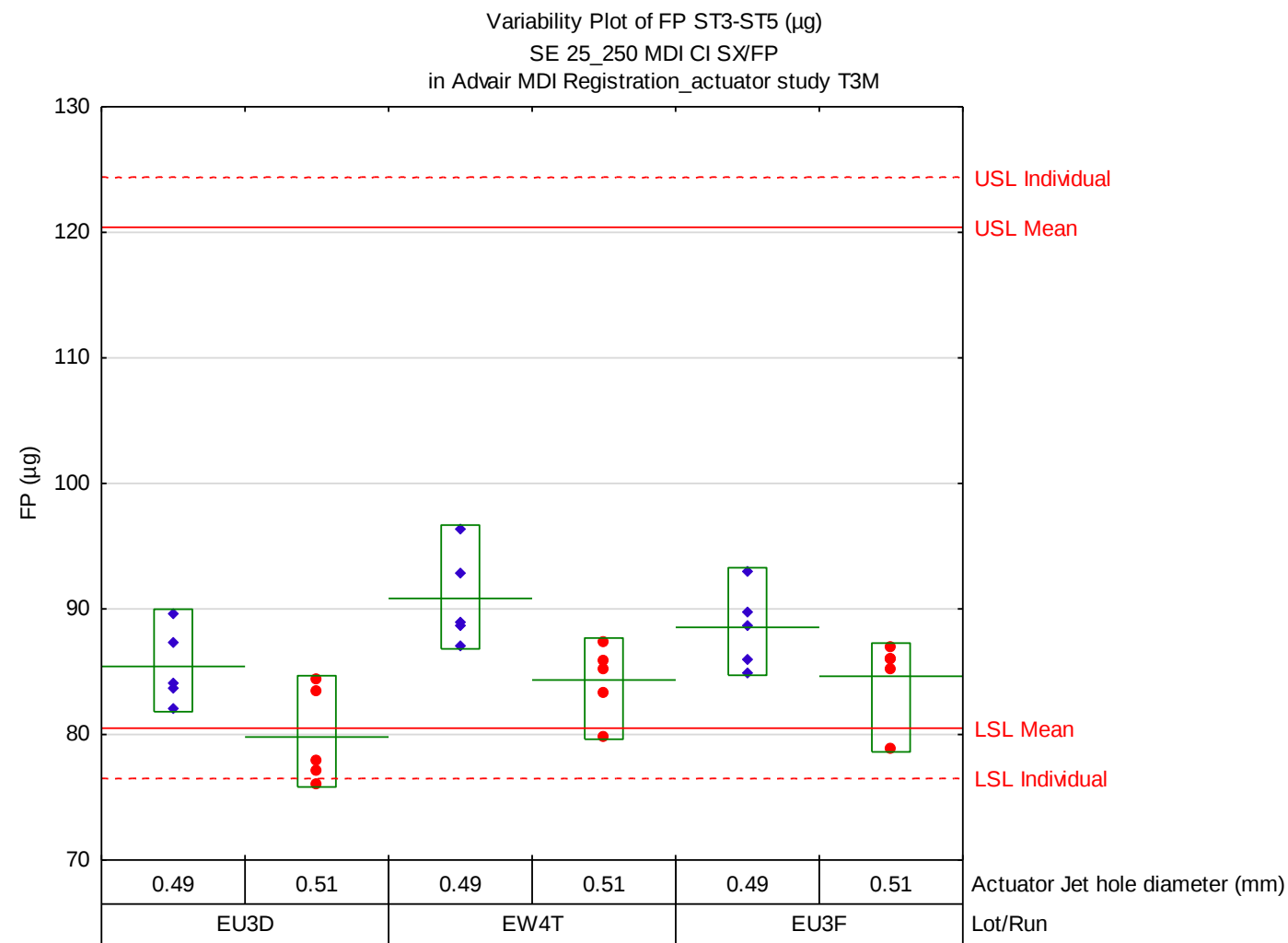
Les résultats critiques de cette étude sont les étages 3 à 5, la gorge et l'applicateur sont présentés dans le corps du texte. Seul le dosage de la FP est présenté car la SX présente une tendance similaire. Le dosage des PA sur l'applicateur ne possède pas de spécification mais a été réalisé dans cette étude afin de déterminer si le dépôt sur l'applicateur était plus important. Les autres résultats sont présentés en **Annexe 16**.



Graphique 25. Résultats CI pour l'applicateur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 μg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



Graphique 26. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



Graphique 27. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

1.4.2. Conclusion de l'étude applicateur pour Advair 21_230 µg

Les résultats obtenus pour le dosage 21_230 µg d'Advair avec l'utilisation d'un applicateur optimisé (trou de jet de 0.49 mm) semble indiquer :

- Une augmentation diminution du dépôt de PA sur l'applicateur,
- Une diminution de PA pour la gorge,
- Une augmentation de PA pour les étages 3 à 5.

Ces résultats sont prometteurs et permettraient de résoudre les OOS obtenus après 3 mois de stabilité pour ce dosage.

1.5. Conclusions de la preuve de concept de l'impact applicateur

Les résultats obtenus pour les 3 dosages montrent qu'il est possible de d'augmenter les performance CI pour les étages 3 à 5 tout en diminuant la gorge. Ces résultats permettraient de résoudre le problème d'OOS rencontré pour l'analyse CI pour les étages 3 à 5 pour le dosage 21_230 µg pour le lot EU3D. Ce changement a permis en même temps de réduire le dosage pour la gorge de ce lot et réduire le risque d'OOS pour la suite des stabilités.

La piste d'un changement du trou de jet de l'applicateur est donc confirmée comme une solution pour utiliser les lots d'enregistrement d'Advair avec la cFP.

Sur la base de ses résultats, il a été décidé d'étudier conjointement pour la suite de l'étude de stabilité les deux applicateurs (standard et optimisés).

2. Etude du grade et du leadtime de fluticasone propionate

2.1. Présentation des procédés de fabrication de la fluticasone propionate

Le passage à un procédé de production continu permet au site fournisseur de gagner 128 jours de synthèse, 3 étapes de production et réduire de 75% sa consommation en solvant (2L pour le procédé continu contre 170-500L pour le procédé batch) et de 95% sa consommation en eau. Ses gains permettent de réduire son empreinte écologique de 52% et ainsi d'aider GSK à atteindre son objectif d'être carbone neutre pour 2030.

Malheureusement, le nouveau grade de FP obtenu par le procédé continu (cFP) ne permet pas d'obtenir des performances similaires à celle du procédé batch (bFP). Ce changement de performance a déjà été constaté pour d'autres produits ayant subis ce changement et les résultats à libération d'Advair® et Sérétide® n'était pas non plus ceux attendus. Les premiers résultats obtenus en stabilité après 3 mois laissent entrevoir des non-conformités pour les prochains stades qui compromettraient le dépôt.

Afin de ne pas compromettre le plan d'enregistrement proposé, il a été décidé de mettre en place un plan de secours consistant à produire 9 nouveaux lots d'Advair® et de Sérétide® avec de la bFP et d'effectuer le dépôt avec ces lots. Ces lots ont été remplis en décembre 2021 et les résultats obtenus à libération sont présentés dans le paragraphe 2 de ce rapport.

Les résultats de cette étude générés en mars 2022 comprenaient les analyses à libération et le premier stade de stabilité de 3 mois.

2.2. Design de l'étude

Le design de cette étude a permis de réunir différents paramètres de la FP qui ont été questionnés et pouvant expliquer les changements dans les performances du produit :

- Le grade de la fluticasone (batch ou continu)
- Le temps entre la synthèse et l'utilisation pour remplissage

Afin d'étudier les deux paramètres cités précédemment, plusieurs campagnes ont été sélectionnées (Figure 31).



Figure 31. Design de l'étude pour l'étude du grade et du leadtime de la FP

La première, réalisée en mars 2021 utilise de la cFP présentant un leadtime atypique (> 1000 jours). La deuxième, réalisée en décembre 2021 utilise de la cFP avec un leadtime beaucoup plus court (environ 250 jours). Ces deux campagnes vont permettre d'étudier si le leadtime a un impact sur les performances produits ou non. Le dosage le plus fort permettant de mieux remarquer un impact sur les performances produits, il a été décidé de remplir un lot supplémentaire pour ce dosage avec de la « vieille cFP » (leadtime > 1 000 jours) en décembre 2021.

La dernière, réalisée en décembre 2021, correspond au plan de secours utilisant de la bFP. Cette campagne a pour but de confirmer le changement de performance entre les deux grades de FP en réduisant au maximum les variations dus aux équipements de production en remplissant les cartouches dans un laps de temps très court.

De plus, l'applicateur optimisé (trou de jet de 0.49 mm) ayant montré une augmentation des performances face à l'applicateur standard (trou de jet de 0.51 mm), une comparaison avec les deux applicateurs sera réalisée avec les 3 campagnes pour mettre à l'épreuve une deuxième fois la preuve de concept.

Cette étude rejoint le plan de back-up du grade de FP utilisé pour l'enregistrement. L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact du temps entre la fabrication de la FP et son utilisation pour remplir les cartouches Advair®.

Il a été constaté que le temps entre la fabrication de la FP et son utilisation pour remplir les cartouches d'Advair est atypiquement fort. Ce temps est d'environ 1000 jours dans le cadre de l'enregistrement contre une durée d'environ 100 jours en routine.

Cette étude a été initié sur la base des résultats non conforme pour les CQA FPM et gorge en stabilité obtenue avec la campagne de Mars 2021 d'enregistrement d'Advair® MDI et Sérétide®.

Ses résultats sont présentés dans le paragraphe 2 de ce rapport en commun avec l'enregistrement back-up avec de la bFP permettant de comparer les performances des deux grades d'API.

2.3. Résultats pour Advair 21_45 µg lors de l'étude de la FP

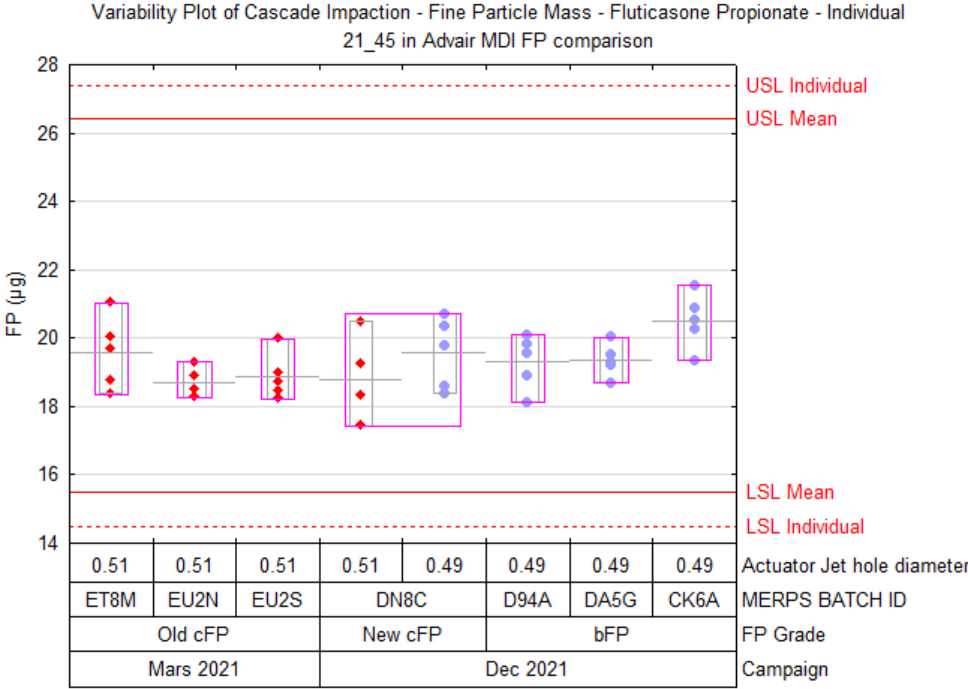
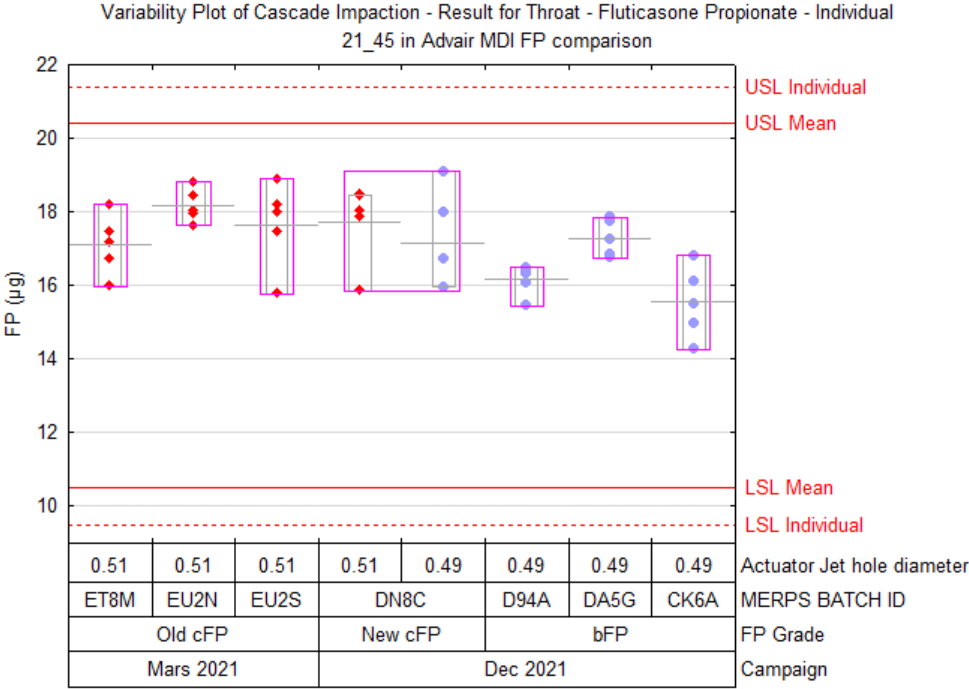
2.3.1. Résultats du profil aérodynamiques

Les résultats obtenus pour les analyses CI des deux études sur la FP pour Advair 21_45 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXXI. Récapitulatif des résultats CI des études grade et leadtime FP pour Advair 21_45 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP	Graphiques pour la SX
Gorge	Graphique 28	Graphique 103
Etages 0 à 2	Graphique 105	Graphique 106
Etages 3 à 5	Graphique 29	Graphique 104
Etages 6 à Filtre	Graphique 107	Graphique 108
Masse balance	Graphique 109	Graphique 110

Les résultats critiques de cette étude sont la gorge et les étages 3 à 5. Seuls ceux obtenus pour la FP sont présentés dans le corps du texte. Les autres résultats sont présentés en **Annexe 17**.



Graphique 28. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Graphique 29. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

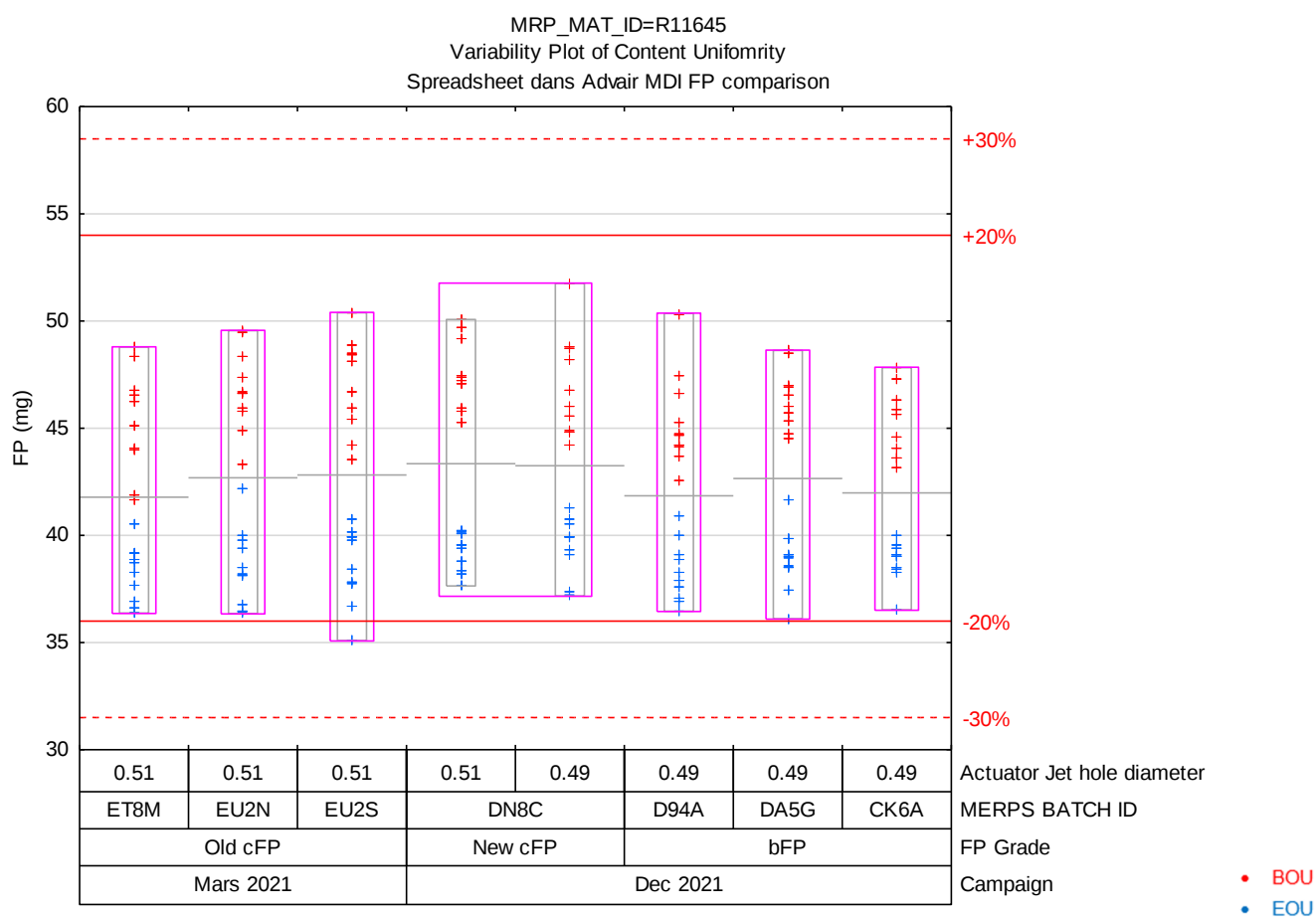
2.3.1. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur des deux études sur la FP pour Advair 21_45 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXXII. Récapitulatif des résultats DTU des études grade et leadtime FP Advair 21_45 µg

CQA	Graphique pour la FP	Graphique pour la SX
Uniformité de teneur	Graphique 30	Graphique 111

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP, seuls les résultats de cette dernière seront présentés dans le corps du texte. Les résultats DTU de la SX sont présentés en **Annexe 18**.



Graphique 30. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

2.4. Résultats pour Advair 21_115 µg lors de l'étude de la FP

2.4.1. Résultats du profil aérodynamiques

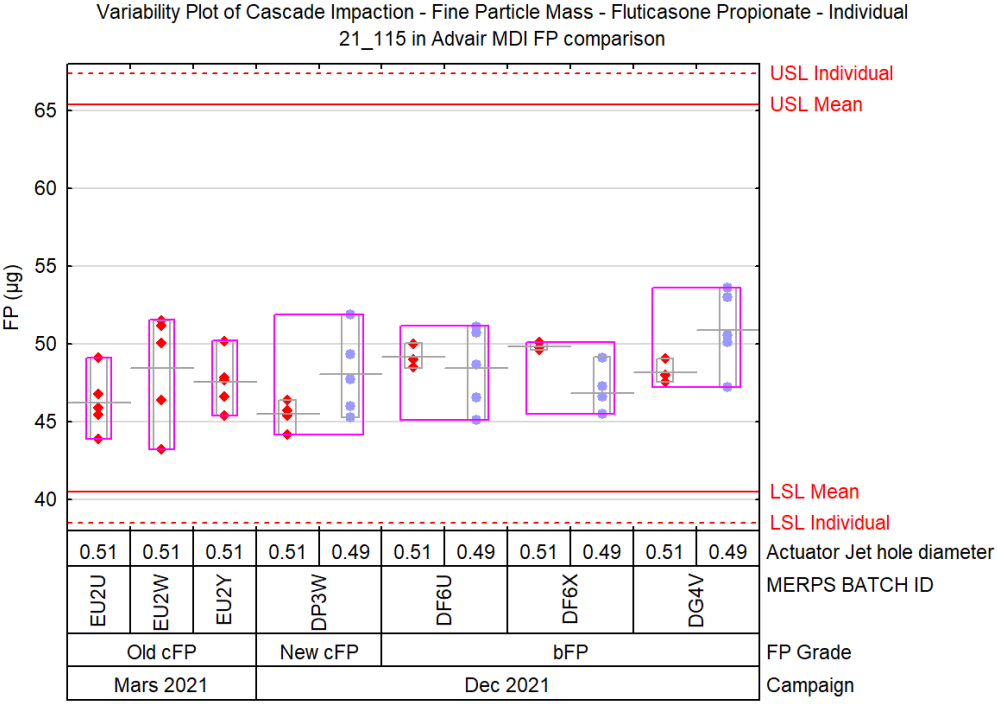
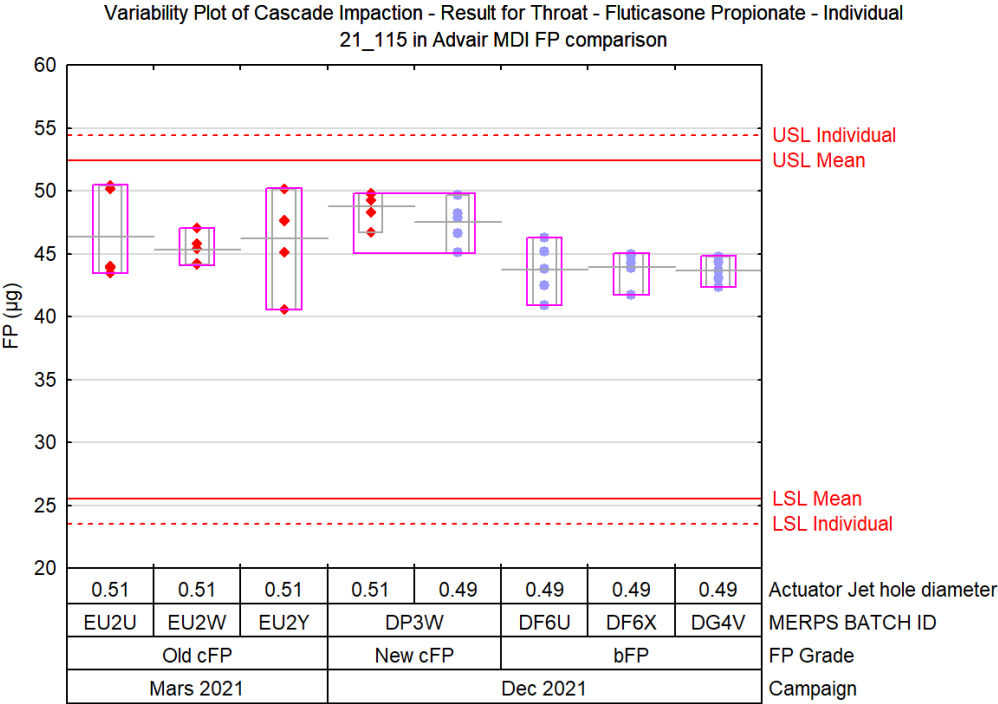
Les résultats obtenus pour les analyses CI des deux études sur la FP pour Advair 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXXIII. Récapitulatif des résultats CI des études grade et leadtime FP pour Advair 21_115 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP
Gorge	Graphique 31
Etages 0 à 2	Graphique 112
Etages 3 à 5	Graphique 32
Etages 6 à Filtre	Graphique 113
Masse balance	Graphique 114

Les résultats critiques de cette étude sont la gorge et les étages 3 à 5. Les autres résultats de la FP sont présentés en **Annexe 19**.

Les résultats de la SX suivant de prêt ceux de la FP, et ayant déjà été présentés pour le dosage 21_45 µg, ils ne seront pas présentés pour ce dosage.



Graphique 31. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Graphique 32. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg pour l'étude grade et leadtime FP

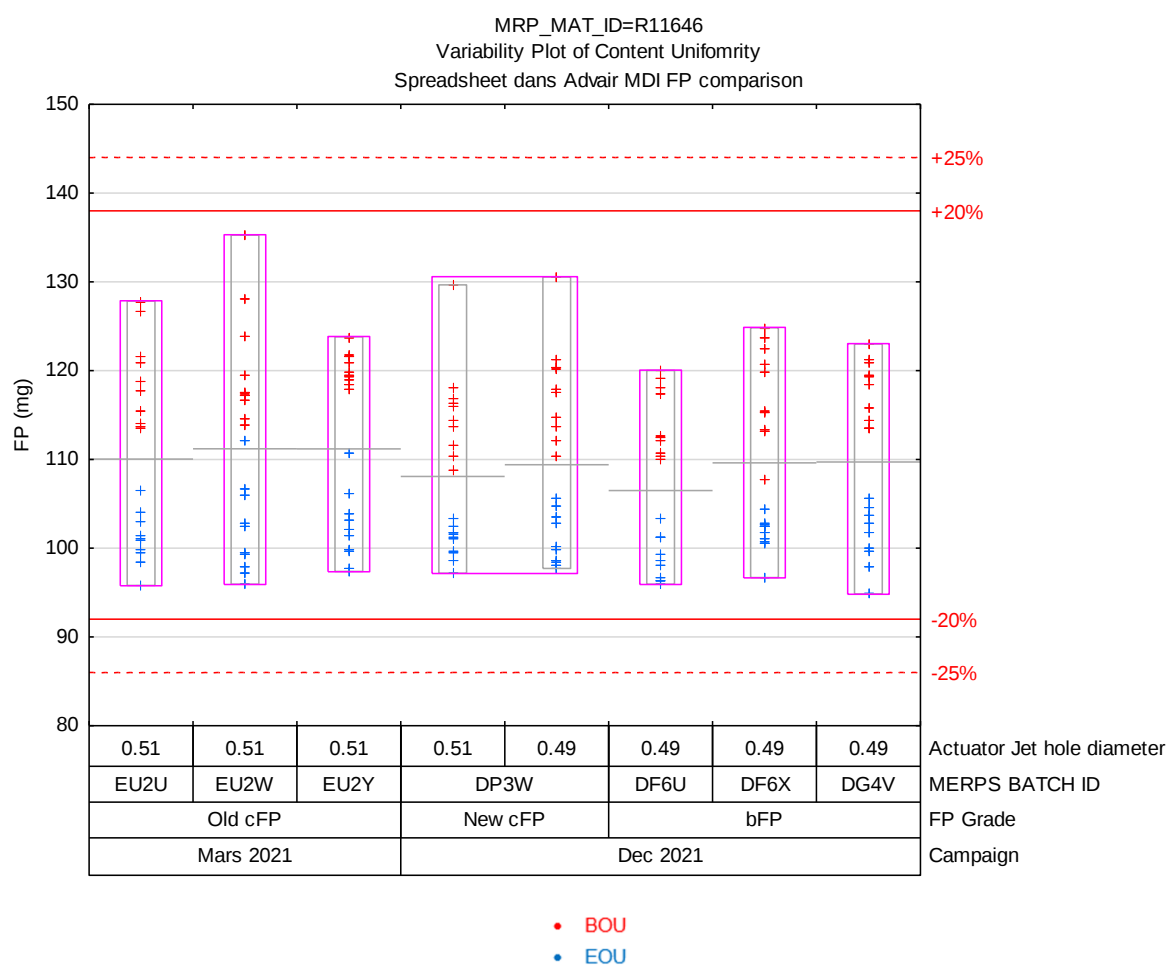
2.4.2. Résultats de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour l'uniformité de teneur des deux études sur la FP pour Advair 21_115 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXXIV. Récapitulatif des résultats DTU des études grade et leadtime FP Advair 21_115 µg

CQA	Graphique pour la FP
Uniformité de teneur	Graphique 33

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP, seuls les résultats de cette dernière seront présentés.



Graphique 33. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg pour l'étude grade et leadtime FP

2.5. Résultats pour Advair 21_230 µg lors de l'étude de la FP

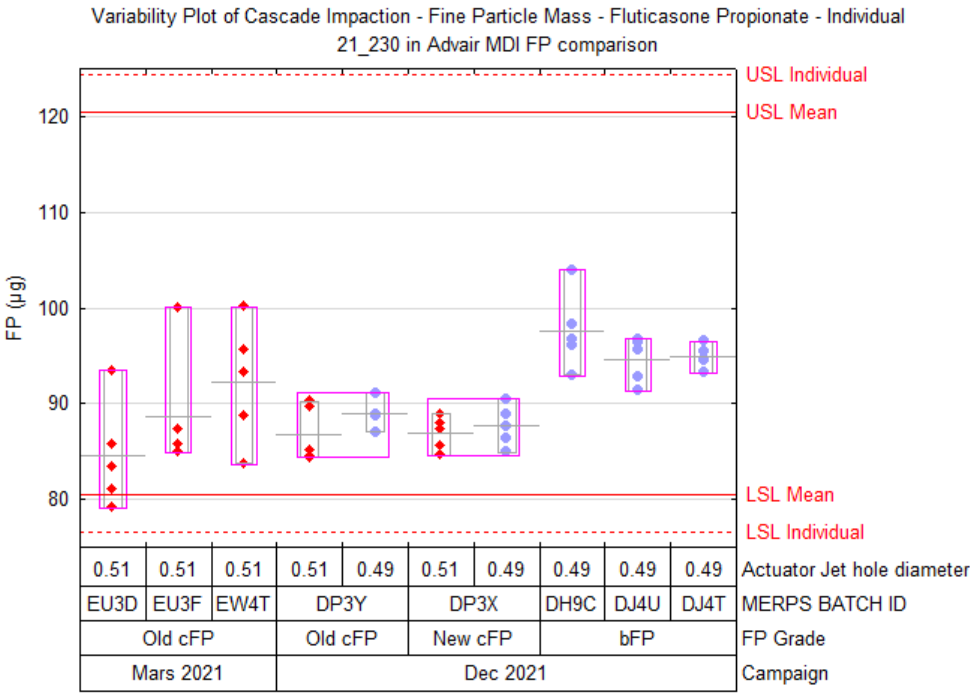
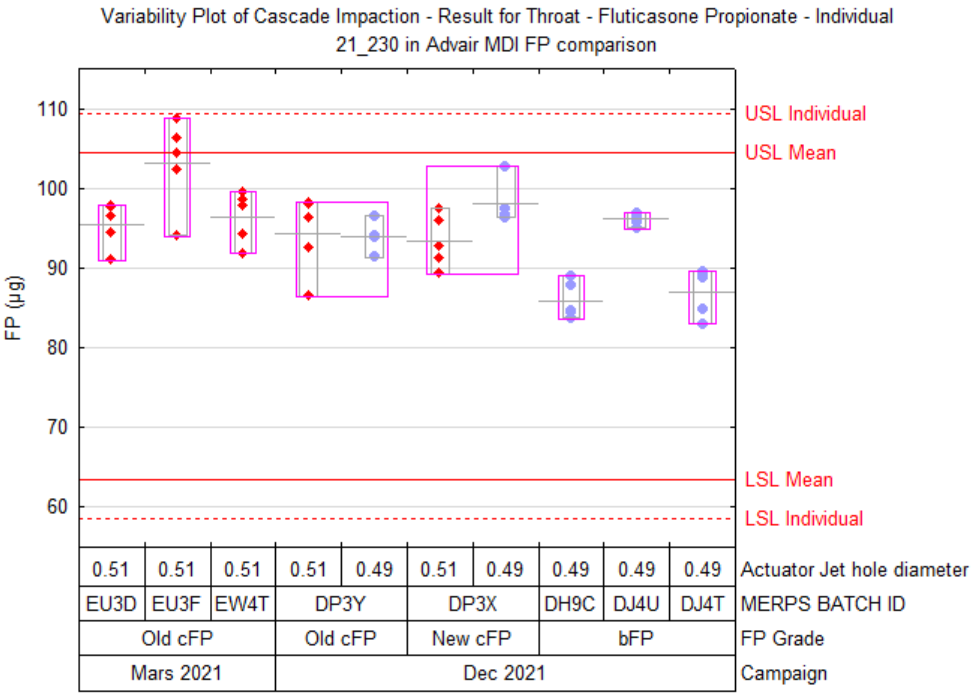
2.5.1. Résultats du profil aérodynamiques

Les résultats obtenus pour les analyses CI des deux études sur la FP pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXXV. Récapitulatif des résultats CI des études grade et leadtime FP pour Advair 21_230 µg

Etages CI	Graphiques pour la FP
Gorge	Graphique 34
Etages 0 à 2	Graphique 115
Etages 3 à 5	Graphique 35
Etages 6 à Filtre	Graphique 116
Masse balance	Graphique 117

Les résultats critiques de cette étude sont les étages 3 à 5. Les autres résultats sont présentés en **Annexe 20**.



Graphique 34. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Graphique 35. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg pour l'étude grade et leadtime FP

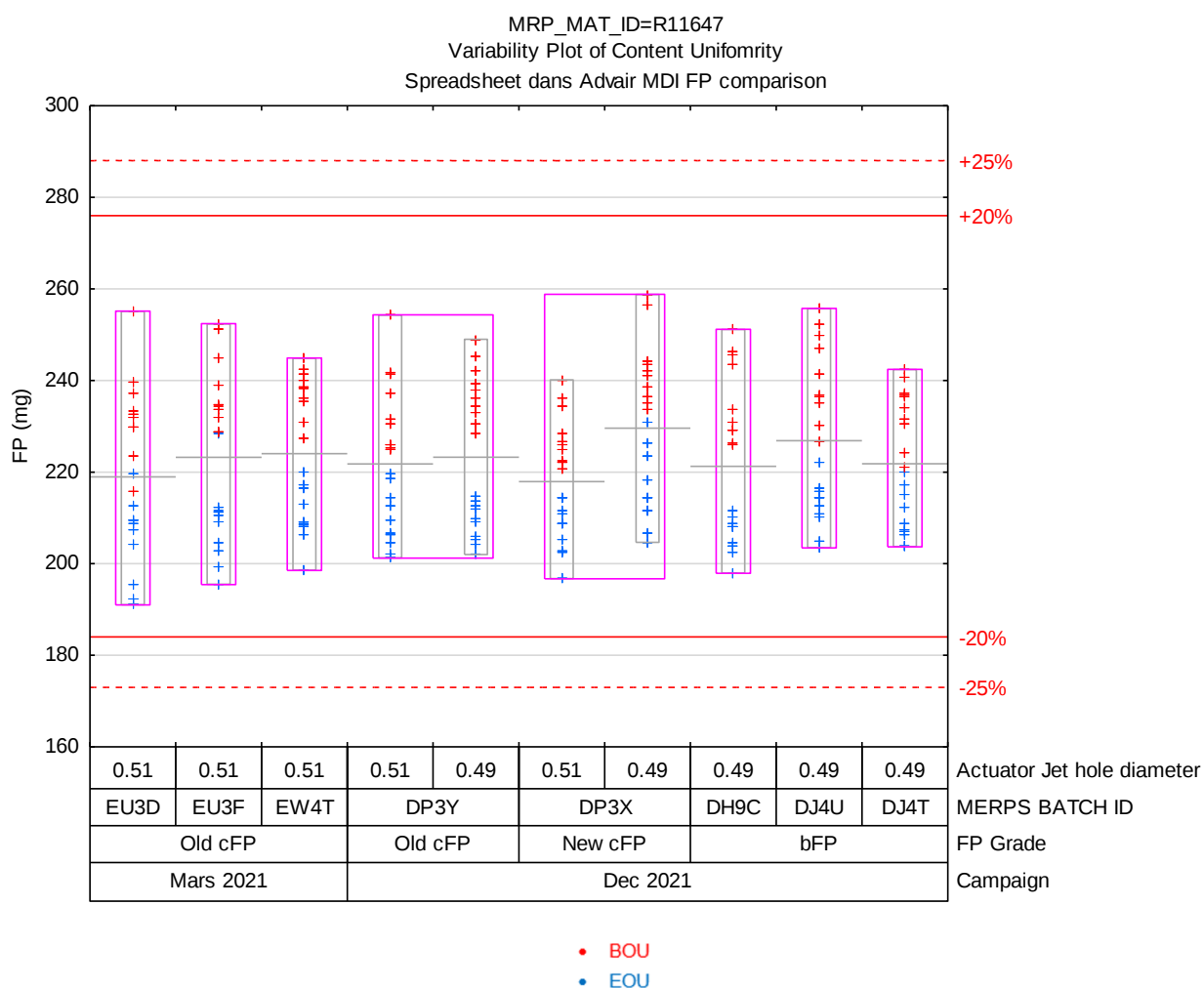
2.5.2. Résultats des teneurs par bouffées et de l'uniformité de teneur

Les résultats obtenus pour les analyses DTU des deux études sur la FP pour Advair 21_230 µg sont présentés dans les graphiques suivants :

Tableau XXXVI. Récapitulatif des résultats DTU des études grade et leadtime FP Advair 21_230 µg

CQA	Graphique pour la FP
Uniformité de teneur	Graphique 36

Les résultats de la SX étant similaires à ceux de la FP, seuls les résultats de cette dernière seront présentés.



Graphique 36. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg pour l'étude grade et leadtime FP

2.6. Conclusions de l'étude grade et leadtime FP

Tous les CQA sont conformes aux spécifications à release peu importe le grade ou le leadtime de la FP.

Pour le dosage 21_45 µg, aucun impact du grade de la FP ou de son leadtime n'a été constaté durant cette étude.

Pour le dosage 21_115 µg, l'utilisation de la bFP augmente légèrement les performances FPM et diminue les performances pour les autres étages. Le leadtime de la cFP ne change pas les résultats obtenus.

Pour le dosage 21_230 µg, l'utilisation de la bFP augmente fortement les performances FPM et diminue les résultats pour les autres étages. Comme pour les autres dosages, aucun impact du leadtime de la cFP n'a été constaté durant cette étude.

Afin de réduire le risque pour l'enregistrement réglementaire, il a donc été proposé de l'effectuer avec le grade de FP en batch, malgré la nécessité d'effectuer le passage à la cFP au niveau du site fabricant le PA. Une variation dans le dossier sera réalisée a posteriori afin d'ajouter la cFP comme source de PA pour Advair MDI.

La bFP étant le PA historique utilisé pour Seretide MDI et Advair MDI lui étant très similaire, les résultats de stabilité générés avec Seretide permettent d'estimer que le risque en stabilité en utilisant de la bFP sur Advair MDI sera plus faible qu'avec l'utilisation de la cFP.

V. Conclusions

Les médicaments pressurisés restent encore aujourd'hui des produits présentant de nombreux défis industriels. De nombreux gains sont possibles pour optimiser les procédés de fabrication, réduire les temps et les étapes de fabrication.

Les résultats obtenus en stabilité après 6 mois présentent des résultats non conformes pour les dosages 21_115 et 21_230 µg d'Advair sur la configuration initiale retenue pour le transfert dans l'unité de production d'Evreux. Afin de pallier cette problématique, deux stratégies d'optimisation ont été étudiées.

En utilisant un applicateur optimisé, il a été possible d'obtenir des résultats conforme pour le dosage 21_115 µg mais il reste encore des résultats non conformes avec le dosage 21_230 µg. Malgré tout, les résultats obtenus avec l'applicateur optimisé corroborent avec des performances améliorées. Cette hypothèse a été retenue pour la suite du transfert.

Les études sur le leadtime et le grade de la FP ont montrés une absence d'impact du leadtime sur les performances du produit à libération. Cependant, l'utilisation du grade bFP permet d'obtenir de bien meilleure performance et de réduire le risque de non-conformité en stabilité. Les résultats obtenus après 12 mois de stabilité en utilisation de la bFP (non présenté dans cette thèse) corroborent ceux obtenus précédemment avec les deux types d'applicateurs.

La stratégie finale développée sur Evreux et qui sera déployée durant l'année 2023 sera de faire enregistrer le site pour la production d'Advair® MDI en utilisant l'applicateur optimisé et la bFP. Une fois l'étude de stabilité finalisée pour la cFP, la proposition d'une variation de dossier sera proposée à la FDA afin d'enregistrer cette source de principe actif comme alternative à la bFP.

Bibliography

1. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis.* 25 nov 2022;26(1):1-104.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Internet]. 2018 p. 142. Disponible sur: <http://www.goldcopd.org/>
3. Patrick M. Anatomie et Physiologie respiratoire. Enseignement de DFG-SP3 présenté à; Faculté de Pharmacie, Nancy.
4. Sapoval B, Filoche M, Weibel ER. Smaller is better—but not too small: A physical scale for the design of the mammalian pulmonary acinus. *Proc Natl Acad Sci.* 6 août 2002;99(16):10411-6.
5. Themes UFO. Overview of the Respiratory System: Function and Structure [Internet]. Thoracic Key. 2019 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://thoracickey.com/overview-of-the-respiratory-system-function-and-structure/>
6. Coujard Roger. Précis d'histologie humaine / publié sous la direction de R. Coujard, J. Poirier et J. Racadot ; préface de C.-P. Leblond. Paris New York Barcelone [Québec: Masson Presses de l'Université Laval; 1980. xvii+752.
7. Radiologie du thorax. 3ème édition - Jacques Fria [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/radiologie-du-thorax-9782294011450.html>
8. Weibel ER. Chapter II - Organization of the Human Lung. In: Weibel ER, éditeur. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. p. 4-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500077>
9. Weibel ER. Chapter V - Volumetric Composition of the Human Lung. In: Weibel ER, éditeur. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. p. 51-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500107>
10. Weibel ER. Chapter X - Geometry and Dimensions of Airways of Conductive and Transitory Zones. In: Weibel ER, éditeur. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. p. 110-35. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500156>
11. Weibel ER. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Weibel ER, éditeur. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500065>
12. Bouhuys A. The physiology of breathing: a textbook of medical students. New York: Grune & Stratton; 1977. 352 p.
13. Barada O. Impact des cytokines de la famille IL-20 sur l'épithélium respiratoire en conditions infectieuses et dans un contexte de broncho-pneumopathie chronique obstructive.

14. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1 sept 1991;115(5):343-9.
15. Desseyn JL, Gouyer V, Gottrand F. Modification à façon des propriétés physiques du mucus - Preuve de concept et applications potentielles. *médecine/sciences.* 1 déc 2015;31(12):1063-6.
16. Coraux C, Hajj R, Lesimple P, Puchelle E. Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire. *médecine/sciences.* 1 déc 2005;21(12):1063-9.
17. Singh G, Katyal SL. Clara Cell Proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;923(1):43-58.
18. Zhang Z, Zimonjic DB, Popescu NC, Wang N, Gerhard DS, Stone EM, et al. Human Uteroglobin Gene: Structure, Subchromosomal Localization, and Polymorphism. *DNA Cell Biol.* janv 1997;16(1):73-83.
19. Johnston CJ, Mango GW, Finkelstein JN, Stripp BR. Altered Pulmonary Response to Hyperoxia in Clara Cell Secretory Protein Deficient Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* août 1997;17(2):147-55.
20. Zuo WL, Shenoy SA, Li S, O'Beirne SL, Strulovici-Barel Y, Leopold PL, et al. Ontogeny and Biology of Human Small Airway Epithelial Club Cells. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 2018;198(11):1375-88.
21. Weibel ER. Chapter VIII - Composition and Dimensions of Alveolo-capillary Tissue Barrier. In: Weibel ER, éditeur. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. p. 89-104. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500132>
22. Weibel ER. Chapter IX - Geometric and Dimensional Model of the Respiratory Zone. In: Weibel ER, éditeur. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. p. 105-10. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500144>
23. Weibel ER. Chapter XI - Geometric and Dimensional Airway Models of Conductive, Transitory and Respiratory Zones of the Human Lung. In: Weibel ER, éditeur. *Morphometry of the Human Lung* [Internet]. Academic Press; 1963 [cité 8 janv 2023]. p. 136-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483200767500168>
24. Rooney SA, Young SL, Mendelson CR. Molecular and cellular processing of lung surfactant1. *FASEB J.* 1994;8(12):957-67.
25. Reisseisen F. *Über den Bau der Lungen.* 1822.
26. Macklin CC. THE MUSCULATURE OF THE BRONCHI AND LUNGS. *Physiol Rev.* 1 janv 1929;9(1):1-60.
27. James A, Carroll N. Airway smooth muscle in health and disease; methods of measurement and relation to function. *Eur Respir J.* 1 avr 2000;15(4):782-9.
28. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 17 oct 2020;396(10258):1204-22.
29. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J* [Internet]. 1 janv 2022 [cité 19 nov 2022];59(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/59/1/2102730>
 30. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *The Lancet*. 30 oct 2021;398(10311):1569-80.
 31. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 1 juin 2009;64(6):476-83.
 32. Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité.
 33. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL, Annesi-Maesano I, Delmas MC, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. 2006;
 34. Comprendre l'asthme [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/eure/assure/sante/themes/asthme/asthme-comprendre>
 35. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Principles of Pulmonary Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences; 2013. 419 p.
 36. Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
 37. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, Stealey BA, Galli SJ, Kagey-Sobotka A, et al. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes. *Am Rev Respir Dis*. juill 1991;144(1):51-8.
 38. Pradalier A. Late-phase reaction in asthma: basic mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101(3):322-5.
 39. Stewart AG, Tomlinson PR, Fernandes DJ, Wilson JW, Harris T. Tumor necrosis factor alpha modulates mitogenic responses of human cultured airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*. janv 1995;12(1):110-9.
 40. Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax*. févr 1993;48(2):103-9.
 41. Hamid Q, Tulic' MK, Liu MC, Moqbel R. Inflammatory cells in asthma: Mechanisms and implications for therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1 janv 2003;111(1, Supplement):S5-17.
 42. Didier A, Murris-Espin M, Lacassagne L. Asthme aigu grave: Aspects cliniques et thérapeutiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 mai 1997;37(3):305-11.
 43. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 2009;180(1):59-99.

44. Taillé C. Asthme de l'adulte : diagnostic et traitement (en dehors de l'asthme aigu). EMC - Médecine. 1 avr 2004;1(2):141-50.
45. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la Pratique Clinique - Prise en charge de la BPCO. Rev Mal Respir. mai 2010;27(5):522-48.
46. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
47. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. déc 2015;5(2):020415.
48. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. févr 2006;27(2):397-412.
49. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Lond Engl. 10 janv 2015;385(9963):117-71.
50. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 10 mai 2018;13:1507-14.
51. Burgel PR, Laurendeau C, Raheison C, Fuhrman C, Roche N. An attempt at modeling COPD epidemiological trends in France. Respir Res. 27 juin 2018;19(1):130.
52. Fuhrman C, Delmas MC. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir. 1 févr 2010;27(2):160-8.
53. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. Thorax. févr 2004;59(2):120-5.
54. Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. J Appl Physiol. juill 2009;107(1):309-14.
55. De Troyer A, Wilson TA. Effect of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles. J Appl Physiol. juill 2009;107(1):315-23.
56. McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. J Appl Physiol. août 2009;107(2):621-9.
57. Comprendre la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/comprendre-bpco>
58. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: Causes, Risk Factors, and Prevention. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 1 sept 2010;7(5):375-82.
59. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. Paediatr Respir Rev. 1 mars 2001;2(1):57-62.

60. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2006;147(S1):S252-7.
61. Naji A, Gatling JW. Muscarinic Antagonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557541/>
62. Dupuis F. Traitement Pharmacologique de l'asthme. Enseignement de DFA-SP1 présenté à; Faculté de Pharmacie, Nancy.
63. Billington CK, Penn RB, Hall IP. β_2 Agonists. In: Page CP, Barnes PJ, éditeurs. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 15 janv 2023]. p. 23-40. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/164_2016_64
64. Devillier Ph, Molimard M, Bessard G, Advenier Ch. Aspects actuels des récepteurs β_2 -adrénergiques et des β_2 -stimulants dans l'asthme. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 mai 1996;36(3):269-81.
65. Devillier P. Bronchodilatateurs bêta2-adrénergiques et corticoïdes : complémentarité ou synergie d'action. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 nov 2001;41(7):620-3.
66. Asthme de l'adulte - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/recos/details/1457/asthme_de_l_adulte/prise_en_charge
67. Vidal - Molécules actives appartenant aux agonistes selectifs beta 2 adrénergiques selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4850/n:AGONISTES%2BSELECTIFS%2BBETA%2B2%2BADRENERGIQUES/>
68. Torphy TJ, Undem BJ. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. *Thorax*. juill 1991;46(7):512-23.
69. Spina D, Page CP. Xanthines and Phosphodiesterase Inhibitors. In: Page CP, Barnes PJ, éditeurs. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 15 janv 2023]. p. 63-91. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/164_2016_71
70. Vidal - Molécules actives appartenant aux Xanthines selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4892/n:XANTHINES/>
71. Santus P, Di Marco F. Safety and pharmacological profile of tiotropium bromide. *Expert Opin Drug Saf*. 1 juin 2009;8:387-95.
72. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 1 août 2010;23(4):257-67.
73. Trevethick M, Clarke N, Strawbridge M, Yeadon M. Inhaled muscarinic antagonists for COPD—does an anti-inflammatory mechanism really play a role? *Curr Opin Pharmacol*. 1 juin 2009;9(3):250-5.

74. Vidal - Molécules actives appartenant aux anti-cholinergiques par voies inhalées selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4868/n:ANTICHOLINERGIQUES/>
75. Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses. *LymphoSign J.* juin 2019;6(2):35-51.
76. Herxheimer H. Antihistamines in Bronchial Asthma. *Br Med J.* 22 oct 1949;2(4633):901-5.
77. Tucker A. Pulmonary vascular actions of the antihistamine oxatomide during hypoxia. *Agents Actions.* 1 juin 1980;10(3):207-12.
78. Gleason JG, Perchonock CD, Torphy TJ. Chapter 8. Pulmonary and Antiallergy Agents. In: Bailey DM, éditeur. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* [Internet]. Academic Press; 1986 [cité 15 janv 2023]. p. 73-83. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065774308611185>
79. Bousquet J, Godard P, Michel FB. Antihistamines in the treatment of asthma. *Eur Respir J.* 1 oct 1992;5(9):1137-42.
80. Malick A, Grant JA. Antihistamines in the treatment of asthma. *Allergy.* 1997;52(s34):55-66.
81. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):e1-13.
82. Vidal - Molécules actives appartenant aux anti-histaminiques indiquées pour le système respiratoire selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4962/n:ANTIISTAMINIQUES%2BA%2BUSAGE%2BSYSTEMIQUE/>
83. Choi J, Azmat CE. Leukotriene Receptor Antagonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554445/>
84. Vidal - Molécules actives appartenant aux antileucotriènes selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4906/n:ANTAGONISTES%2BDES%2BRECEPTEURS%2BAUX%2BLEUCOTRIENES/>
85. Glaxo Group Limited. Inhaled beclomethasone dipropionate: systemic effects reviewed. Huskisson SC, Cochrane GM, éditeurs. Aberystwyth: Castle Press; 1987. 163 p.
86. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* mars 2008;8(3):218-30.
87. Vidal - Molécules actives appartenant aux Glucocorticoïdes par voies inhalées selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4864/n:GLUCOCORTICOIDES/>
88. Barnes PJ. Drugs for asthma. *Br J Pharmacol.* 2006;147(S1):S297-303.

89. Augstein J, Cairns H, Hunter D, Lee TB, Suschitzky J, Altounyan REC, et al. New orally effective chromone derivatives for the treatment of asthma. *Agents Actions*. 1 oct 1977;7(4):443-5.
90. LOMUDAL sol p inhal p nébulis - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/medicament/lomudal_sol_p_inhal_p_nebulis-10252.html#pharmacodynamie
91. Vidal - Molécules actives appartenant aux anti-allergiques, corticoïdes exclus par voies inhalées selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4870/n:ANTIALLERGIQUES%252C%2BCORTICOIDES%2BEXCLUS/>
92. Marchal O, Allali D. Place de l'immunothérapie dans l'asthme allergique. *Rev Médicale Suisse*. 2018;14(601):731-4.
93. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 août 2010;(8):CD001186.
94. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *The Laryngoscope*. mars 2014;124(3):616-27.
95. Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care*. févr 2015;60(2):269-78.
96. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 avr 2016;315(16):1715-25.
97. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cité 28 janv 2023];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011293.pub3/full/fr>
98. HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation. Avis de la Commission de la Transparence - Extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia*). Haute Autorité de Santé; 2021 nov.
99. Salaün H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 1 sept 2019;5(5):255-66.
100. Vidal - Molécules actives appartenant aux autres médicaments systémiques pour le syndromes obstructifs des voies aériennes selon la classification ATC [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/classifications/atc/c:4910/n:AUTRES%2BMEDICAMENTS%2BSYSTEMIQUE%2BPOUR%2BLES%2BSYNDROMES%2BOBSTRUCTIFS%2BDES%2BVOIES%2BAERIENNES/>
101. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour les associations fixes corticoïde / bêta-2 mimétique longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme persistant ? 2015.

102. Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/recos/details/4042/biomedicaments_immunomodulateurs_et_autres_anticorps_et_proteines_de_fusion/prise_en_charge
103. BPCO - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/recos/details/1458/bpco/prise_en_charge
104. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2022.
105. 〈5〉 Inhalation and Nasal Drug Products—General Information and Product Quality Tests [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M6156_07_01.html
106. 〈601〉 Inhalation and Nasal Drug Products: Aerosols, Sprays, and Powders—Performance Quality Tests [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99360_05_01.html
107. 〈905〉 Uniformity of Dosage Units [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99694_01_01.html
108. Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone - Déclaration de la Communauté économique européenne [Internet]. OJ L sept 16, 1987. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/prot/1988/540/oj/fra>
109. Fluoroproducts D. Thermodynamic Properties of HFC-134a. :36.
110. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 13129, 1,1,1,2-Tetrafluoroethane [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13129>
111. Xiang B, Patra PK, Montzka SA, Miller SM, Elkins JW, Moore FL, et al. Global emissions of refrigerants HCFC-22 and HFC-134a: Unforeseen seasonal contributions. Proc Natl Acad Sci. 9 déc 2014;111(49):17379-84.
112. Glaxo Smith Kline. GSK - Sharing our journey to net zero and nature positive for a healthier future [Internet]. 2022 sept [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.gsk.com/media/9550/nycw-sharing-our-journey.pdf>
113. Haute Autorité de Santé HAS. SERETIDE - SERETIDE DISKUS (fluticasone (propionate de)/ salmétérol (xinafoate de)) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2749832/fr/seretide-seretide-diskus-fluticasone-propionate-de/-salmeterol-xinafoate-de
114. Résumé des caractéristiques du produit - SERETIDE 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61073237&typedoc=R>
115. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 56801, Salmeterol xinafoate [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56801>

Bibliography

116. PubChem. PubChem Compound Summary for CID 444036, Fluticasone propionate [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444036>
117. Center for Drug Evaluation and Research. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products--Quality Considerations. 5630 Fishers Lane, Rm 1061 Rockville, MD 20852: Food and Drug Administration; 2019 oct. Report No.: FDA-208-D-1098.
118. Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. 2006;20.

Annexes

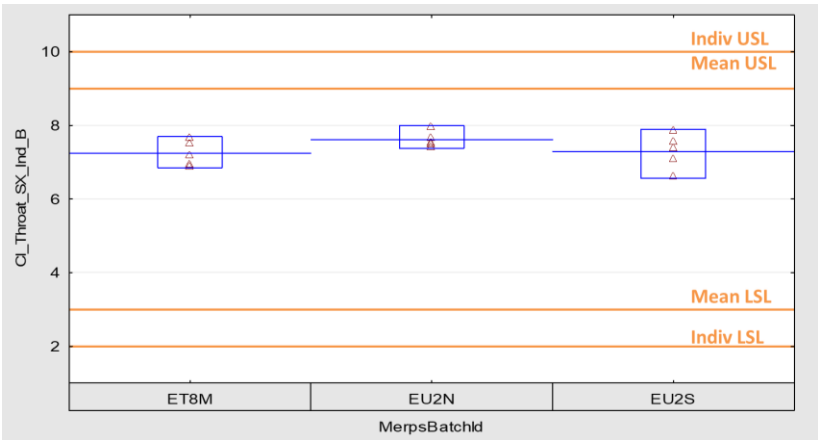
Annexe 1 : Spécifications par dosage pour Advair MDI pour l'analyse CI

Dosages	Spécifications		
	Etages	Valeur moyenne	Valeurs individuelles
21_45 µg	Gorge	FP : 11 – 20 µg SX : 3 – 9 µg	FP : 10 – 21 µg SX : 2 – 10 µg
	Somme des étages 0 à 2	FP : ≤ 7 µg SX : ≤ 4 µg	FP : ≤ 8 µg SX : ≤ 5 µg
	Somme des étages 3 à 5 (FPM)	FP : 16 – 26 µg SX : 7 – 12 µg	FP : 15 – 27 µg SX : 7 – 13 µg
	Somme des étages 6 à Filtre	FP : ≤ 2 µg SX : ≤ 1 µg	FP : ≤ 2 µg SX : ≤ 1 µg
	Mass balance	N/A	FP : 36.0 – 49.5 µg SX : 16.8 – 23.1 µg
21_115 µg	Gorge	FP : 26 – 52 µg SX : 4 – 10 µg	FP : 24 – 54 µg SX : 3 – 11 µg
	Somme des étages 0 à 2	FP : ≤ 22 µg SX : ≤ 5 µg	FP : ≤ 25 µg SX : ≤ 6 µg
	Somme des étages 3 à 5 (FPM)	FP : 41 – 65 µg SX : 7 – 12 µg	FP : 39 – 67 µg SX : 7 – 13 µg
	Somme des étages 6 à Filtre	FP : ≤ 3 µg SX : ≤ 1 µg	FP : ≤ 3 µg SX : ≤ 1 µg
	Mass balance	N/A	FP : 93 – 128 µg SX : 17.4 – 23.7 µg
21_230 µg	Gorge	FP : 64 – 104 µg SX : 5 – 11 µg	FP : 59 – 109 µg SX : 4 – 12 µg
	Somme des étages 0 à 2	FP : ≤ 52 µg SX : ≤ 6 µg	FP : ≤ 59 µg SX : ≤ 7 µg
	Somme des étages 3 à 5 (FPM)	FP : 81 – 120 µg SX : 7 – 12 µg	FP : 77 – 124 µg SX : 7 – 13 µg
	Somme des étages 6 à Filtre	FP : ≤ 4 µg SX : ≤ 1 µg	FP : ≤ 4 µg SX : ≤ 1 µg
	Mass balance	N/A	FP : 193 – 262 µg SX : 17.9 – 24.2 µg

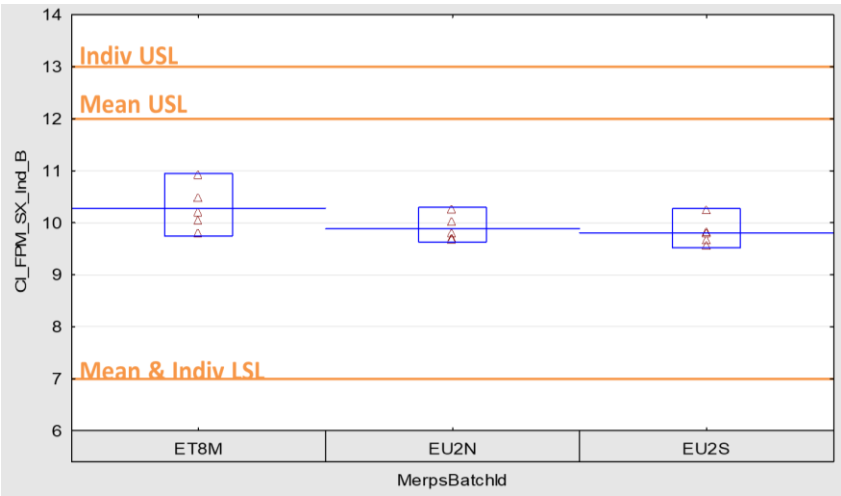
Annexe 2 : Spécifications par dosage pour Advair MDI pour les teneurs moyennes par bouffées et l'uniformité de teneur

Dosages	Spécifications	
21_45 µg	Uniformité de teneur	FP : 36.0 – 54.0 µg (± 20% de la cible) SX : 16.8 – 25.2 µg (± 20% de la cible) FP : 31.5 – 58.5 µg (± 30% de la cible) SX : 14.7 – 27.3 µg (± 30% de la cible)
21_115 µg	Uniformité de teneur	FP : 92 – 138 µg (± 20% de la cible) SX : 16.8 – 25.2 µg (± 20% de la cible) FP : 86 – 114 µg (± 25% de la cible) SX : 15.8 – 26.3 µg (± 25% de la cible)
21_230 µg	Uniformité de teneur	FP : 184 – 276 µg (± 20% de la cible) SX : 16.8 – 25.2 µg (± 20% de la cible) FP : 173 – 288 µg (± 25% de la cible) SX : 15.8 – 26.3 µg (± 25% de la cible)

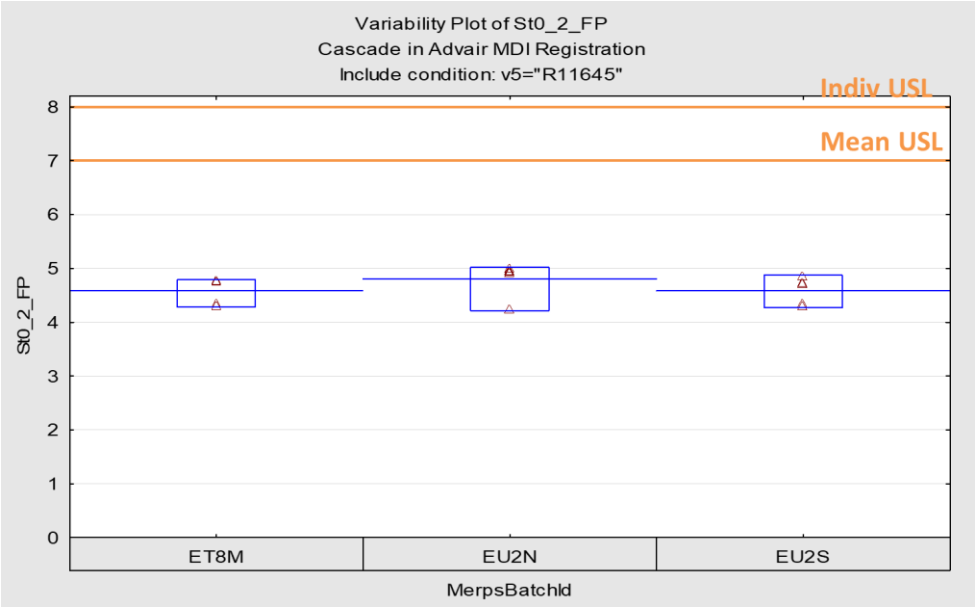
Annexe 3 : Résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21_45 µg



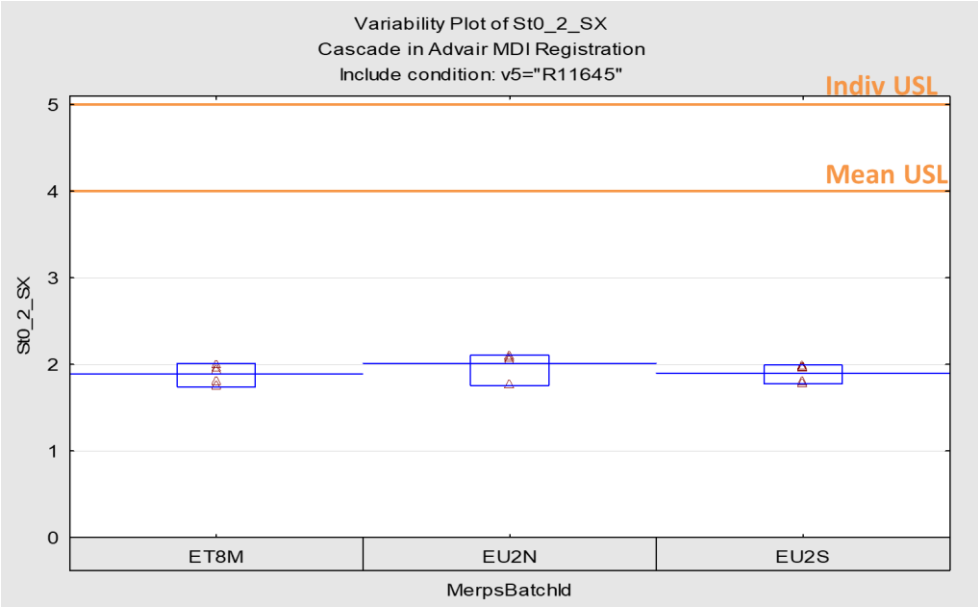
Graphique 37. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération



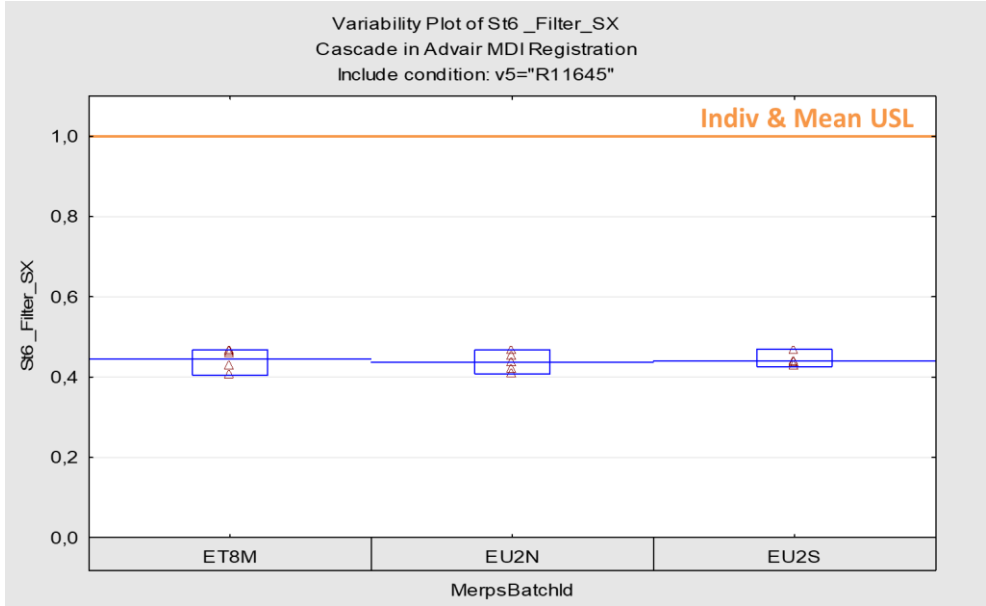
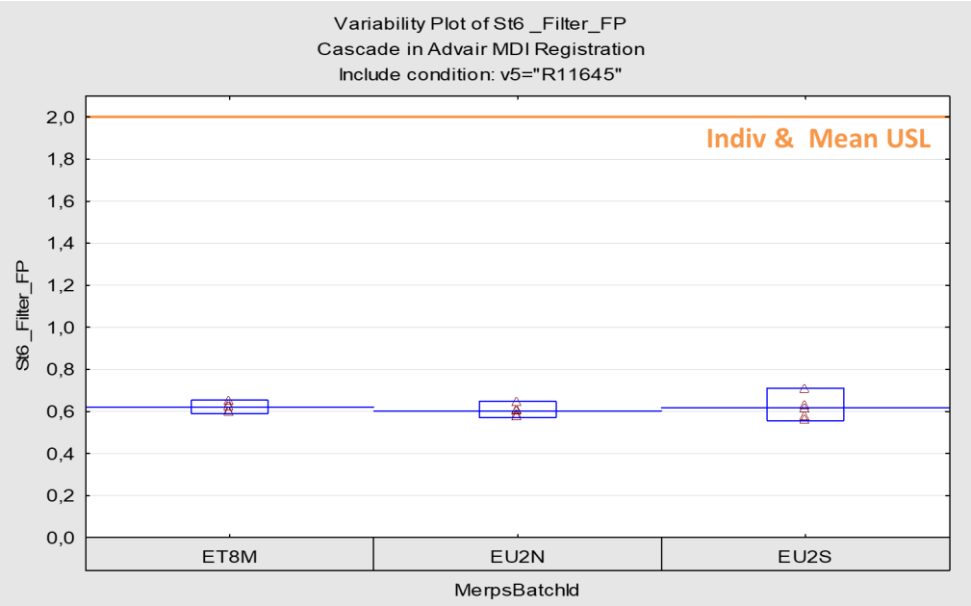
Graphique 38. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération



Graphique 39. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération

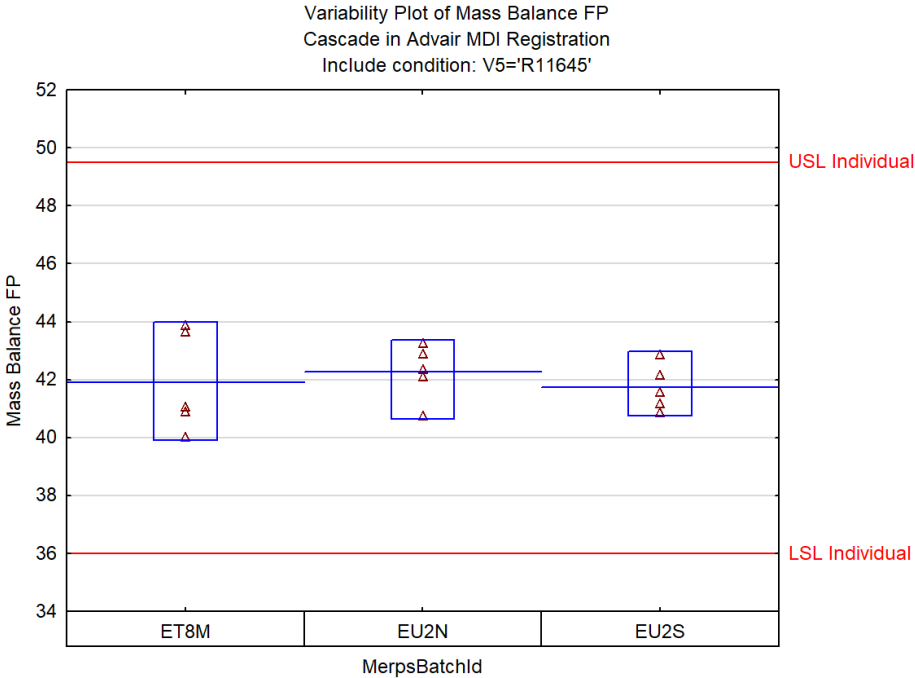


Graphique 40. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération

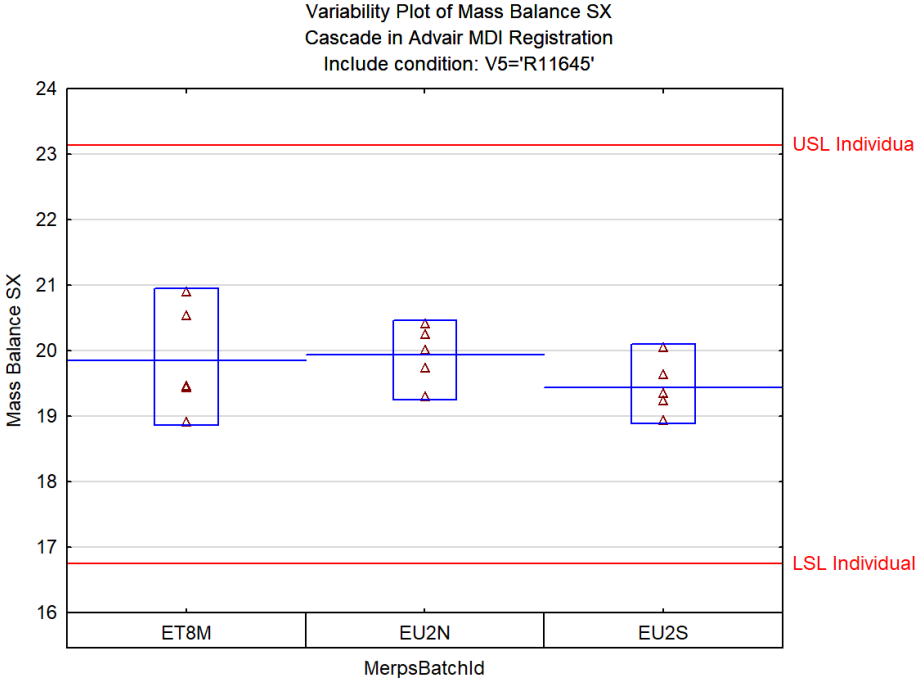


Graphique 41. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération

Graphique 42. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération

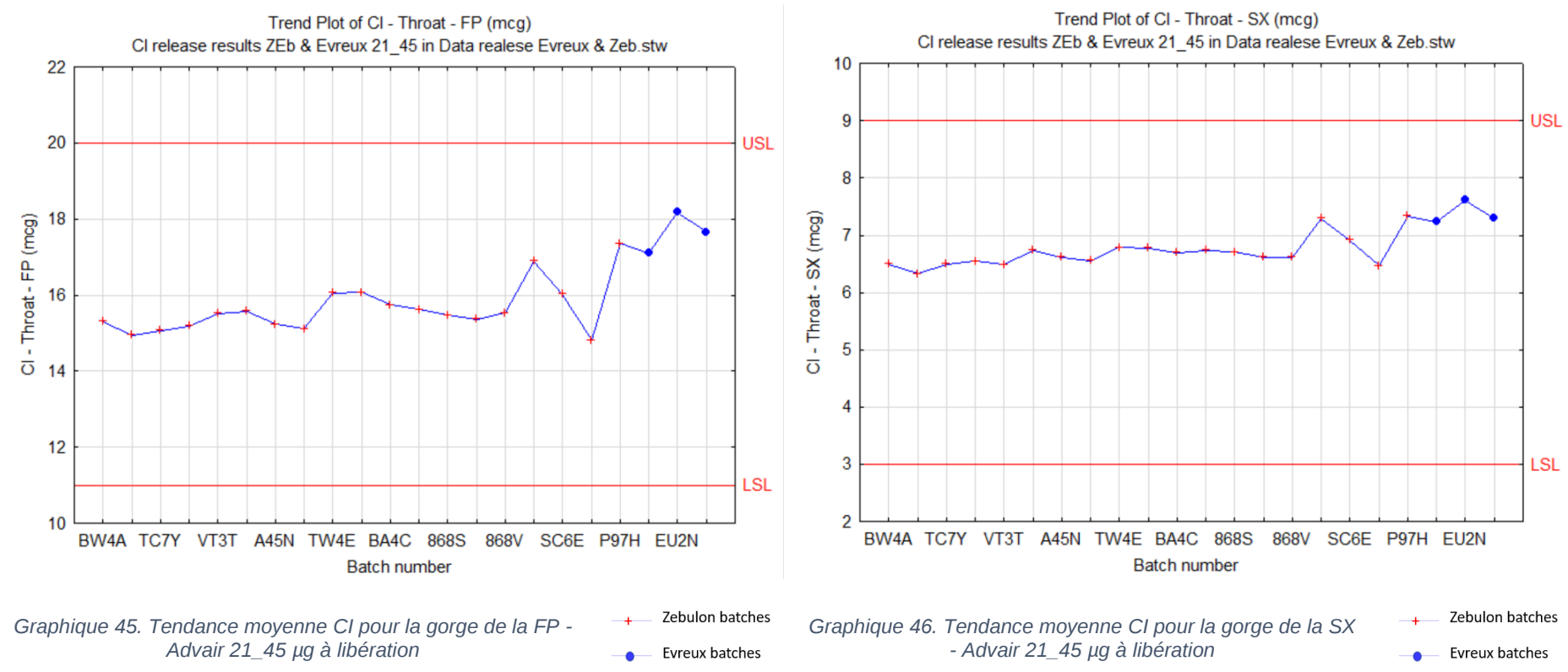


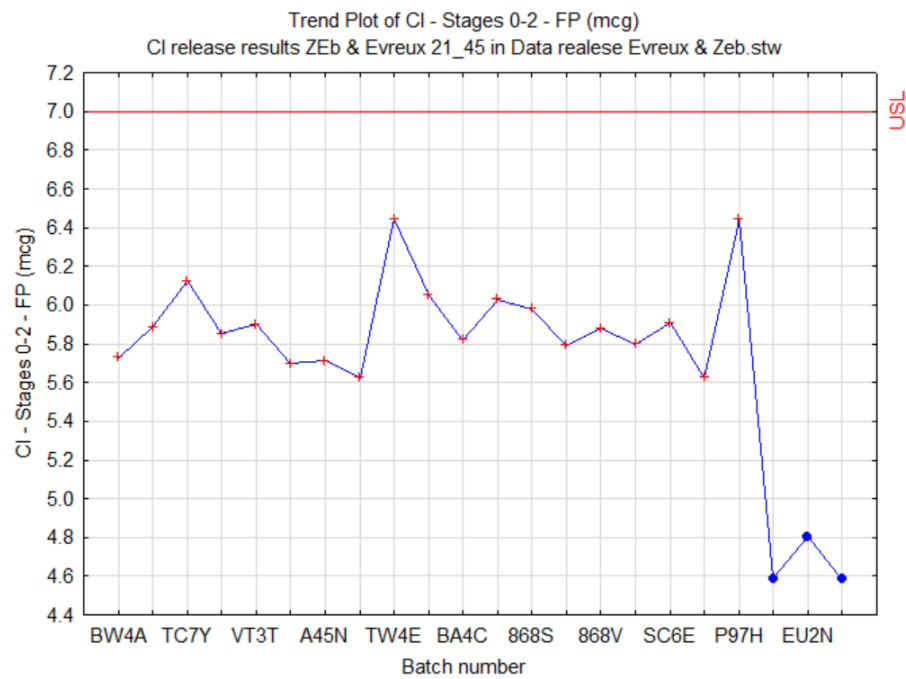
Graphique 43. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération



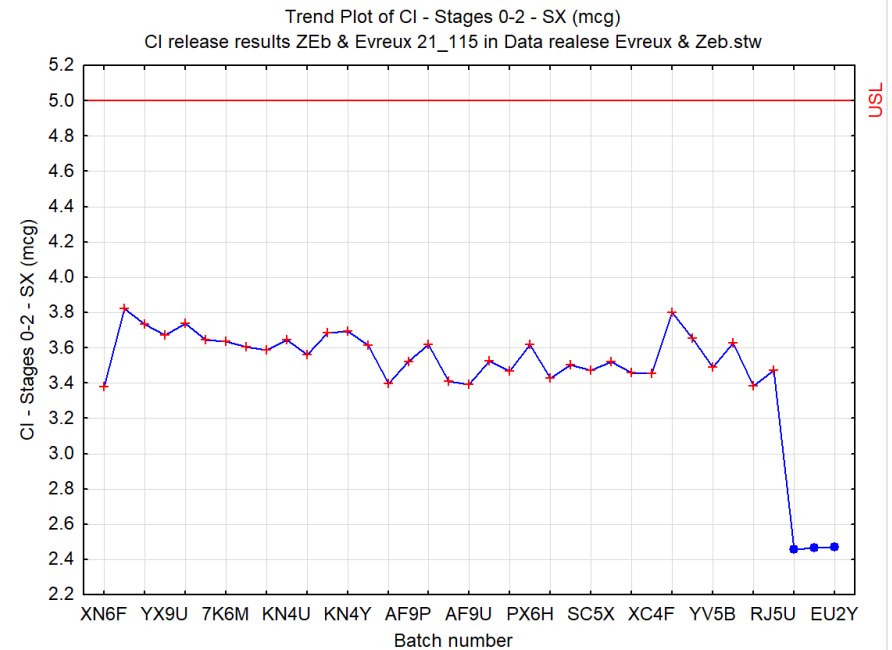
Graphique 44. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération

Annexe 4 : Comparaison avec Zebulon des résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21 45 µg

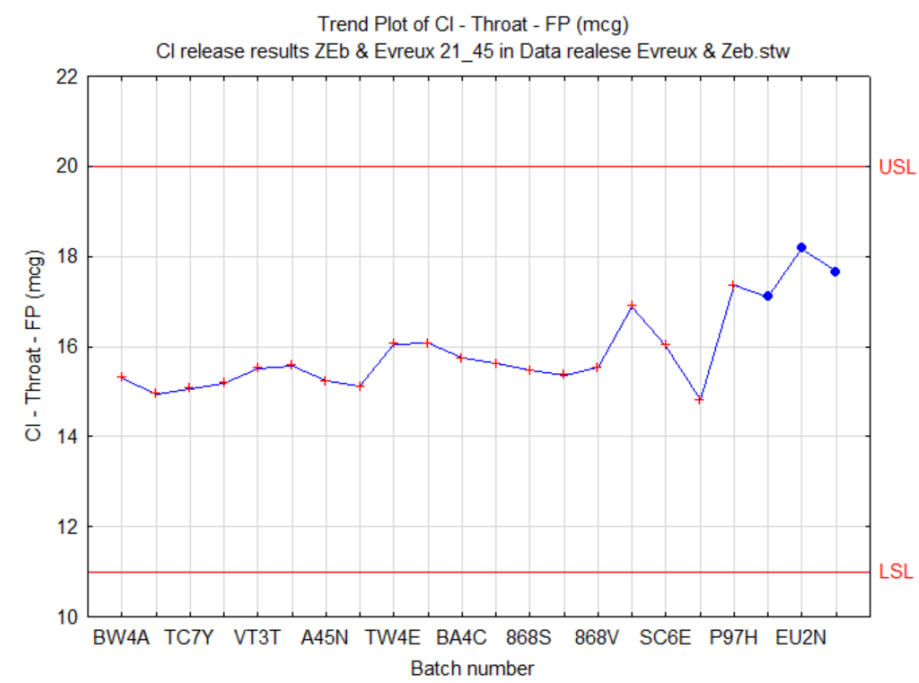




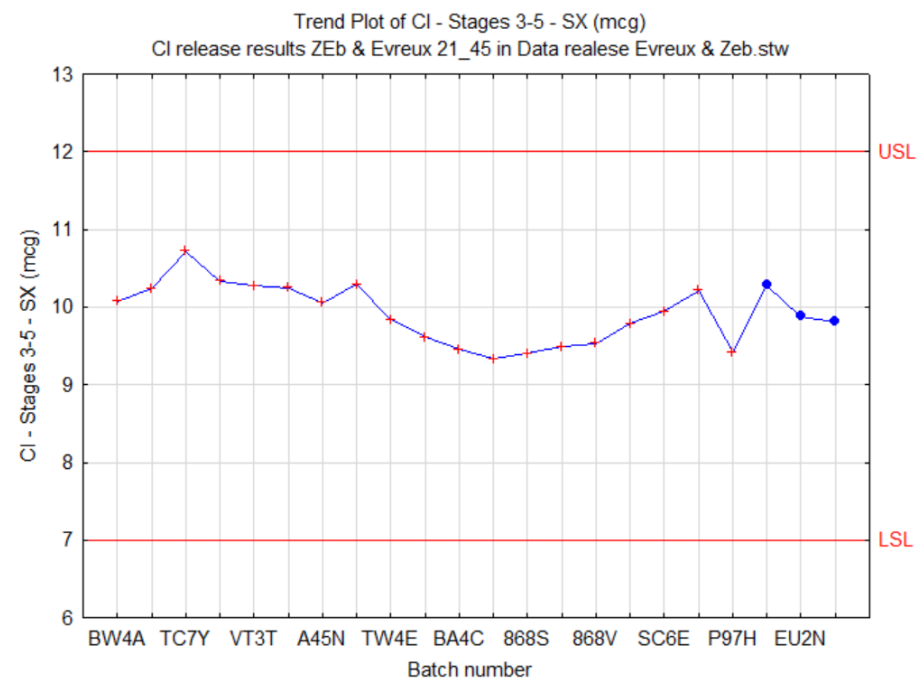
Graphique 47. Tendance moyenne CI pour les étages 0 à 2 de la FP - Advair 21_45 µg à libération



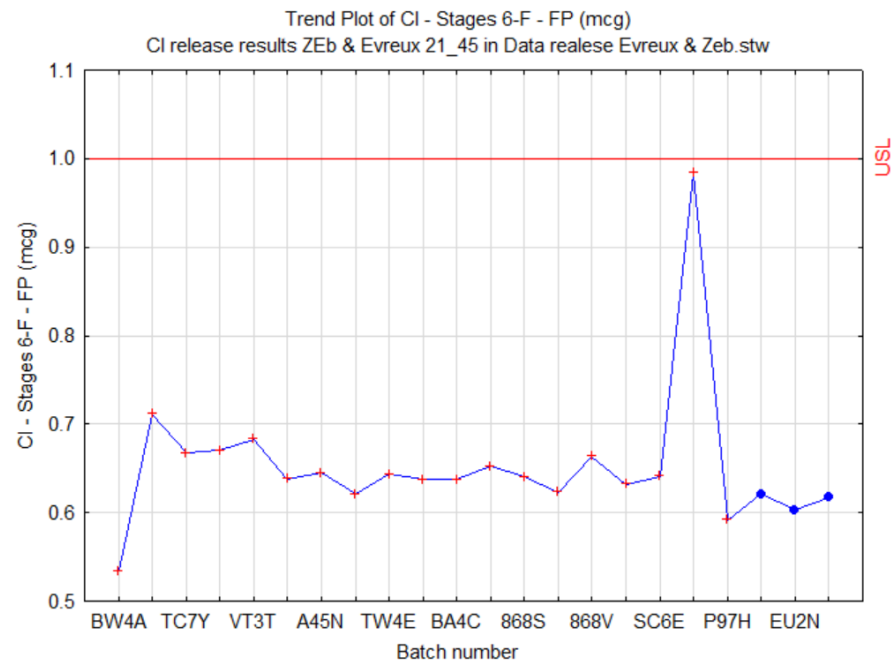
Graphique 48. Tendance moyenne CI pour les étages 0 à 2 de la SX - Advair 21_45 µg à libération



Graphique 49. Tendance moyenne CI pour les étages 3 à 5 de la FP - Advair 21_45 µg à libération

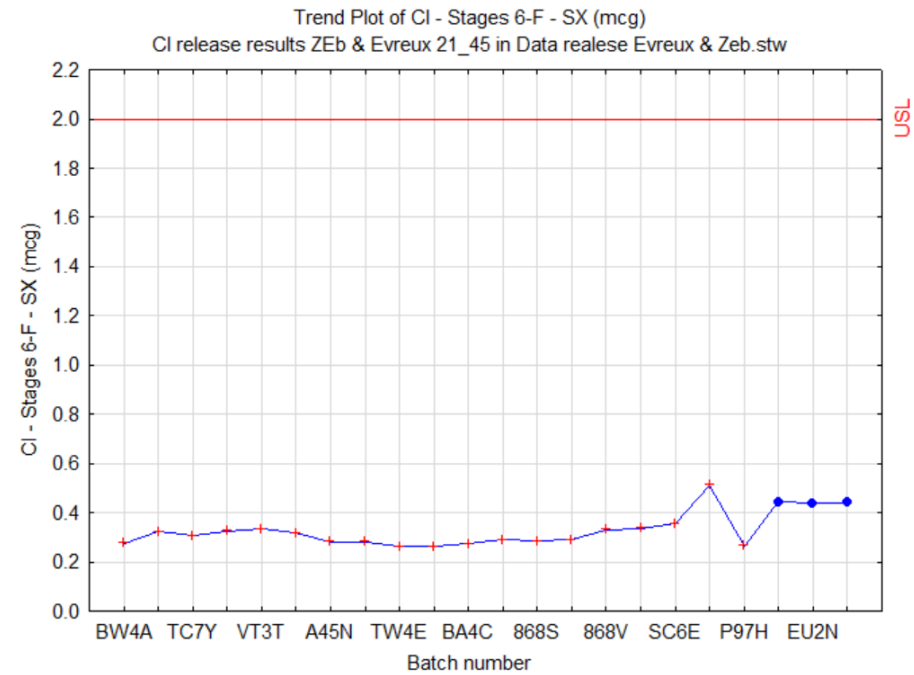


Graphique 50. Tendance moyenne CI pour les étages 3 à 5 de la SX - Advair 21_45 µg à libération



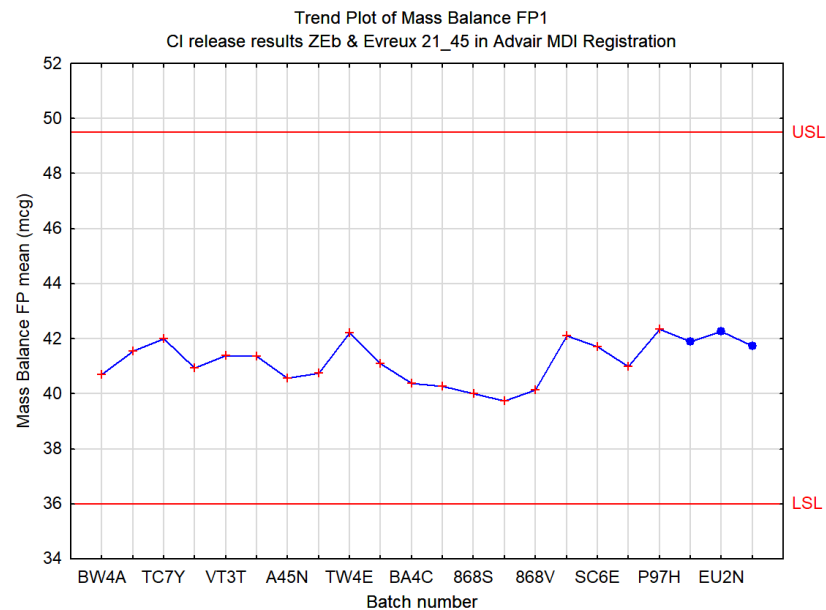
Graphique 51. Tendance moyenne CI pour les étages 6 à F de la FP - Advair 21_45 µg à libération

—+— Zebulon batches
—●— Evreux batches



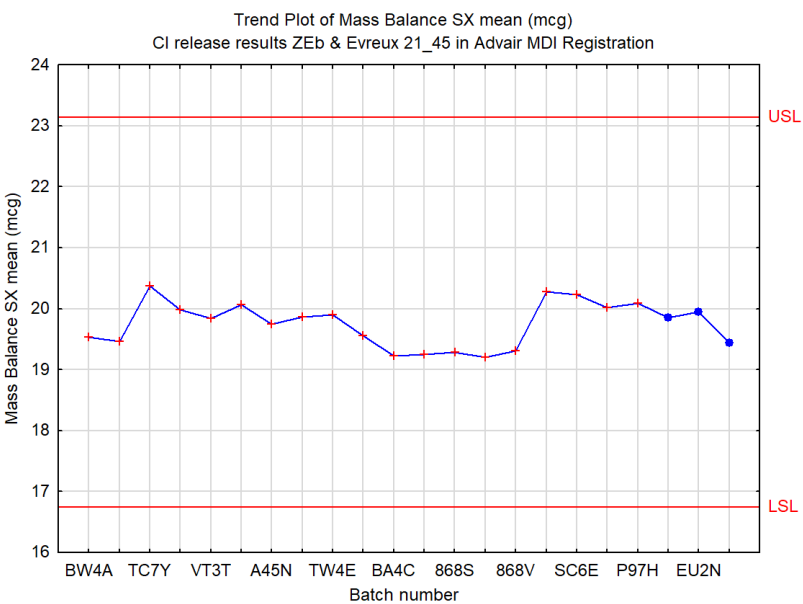
Graphique 52. Tendance moyenne CI pour les étages 6 à F de la SX - Advair 21_45 µg à libération

—+— Zebulon batches
—●— Evreux batches



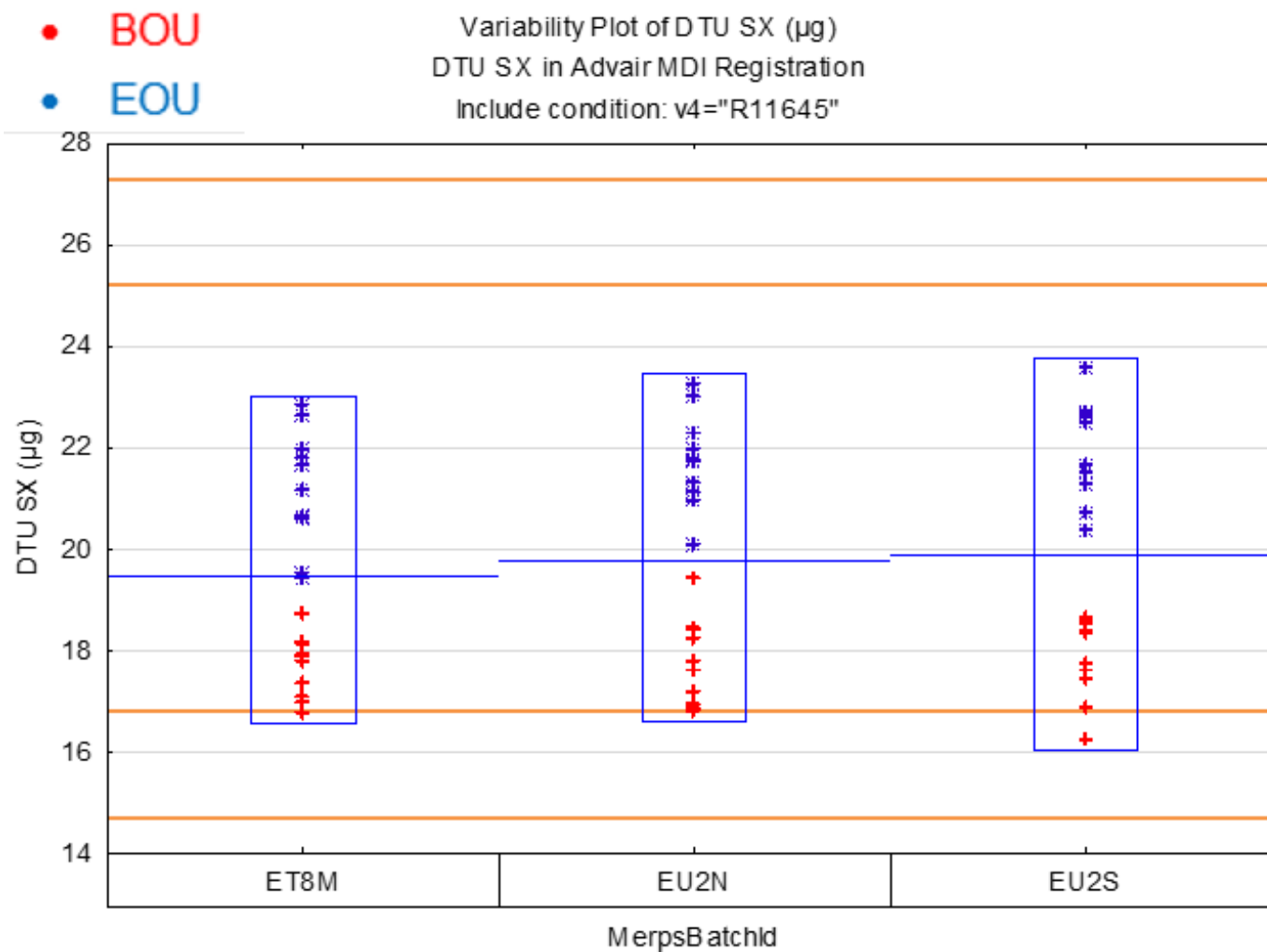
Graphique 53. Tendence moyenne CI pour le mass balance de la FP - Advair 21_45 µg à libération

—+— Zebulon batches
—●— Evreux batches



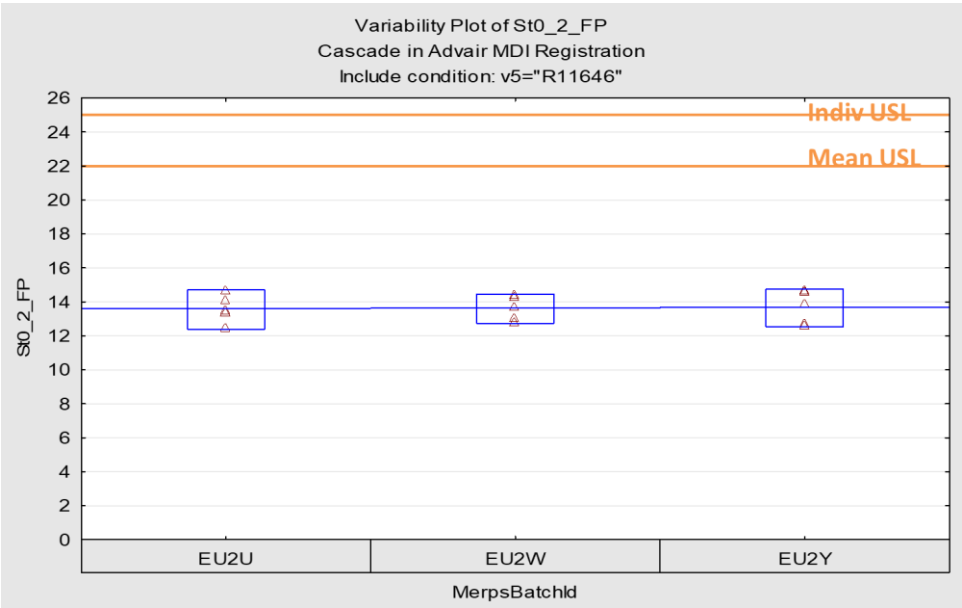
Graphique 54. Tendence moyenne CI pour le mass balance de la SX - Advair 21_45 µg à libération

—+— Zebulon batches
—●— Evreux batches

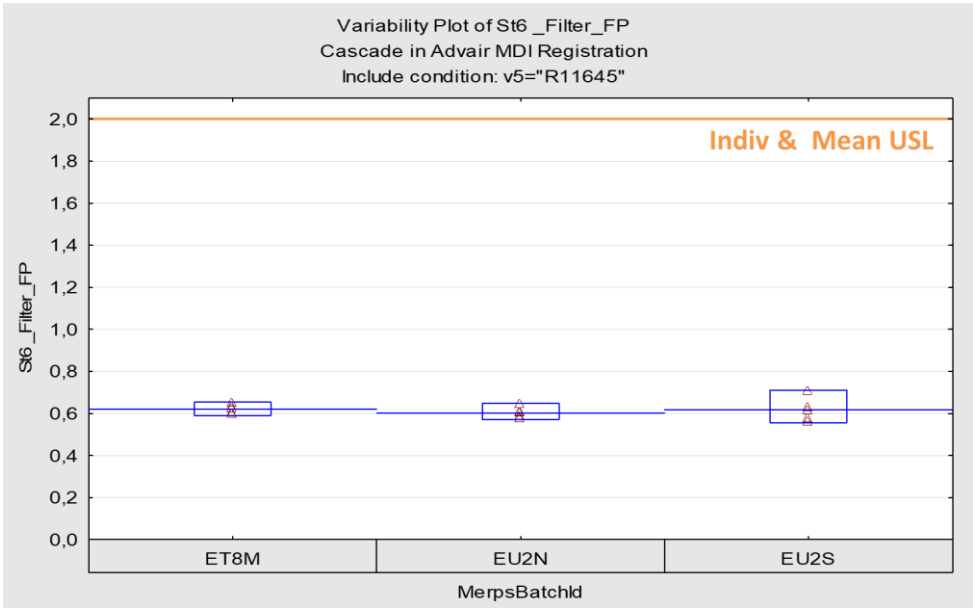
Annexe 5 : Résultats DTU de la SX obtenus à libération pour Advair 21_45 µg

Graphique 55. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération

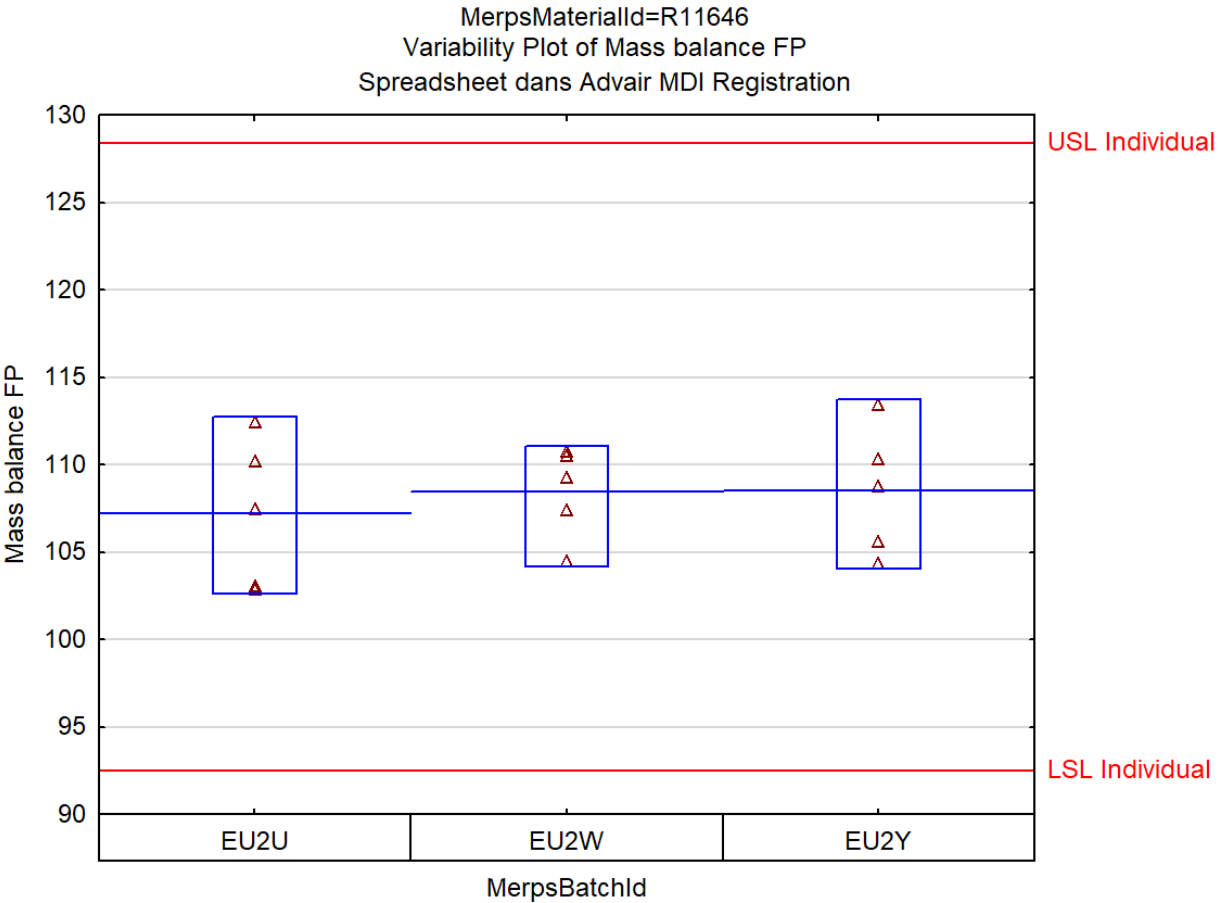
Annexe 6 : Résultats cascades impactation obtenus à libération pour Advair 21 115 µg



Graphique 56. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération

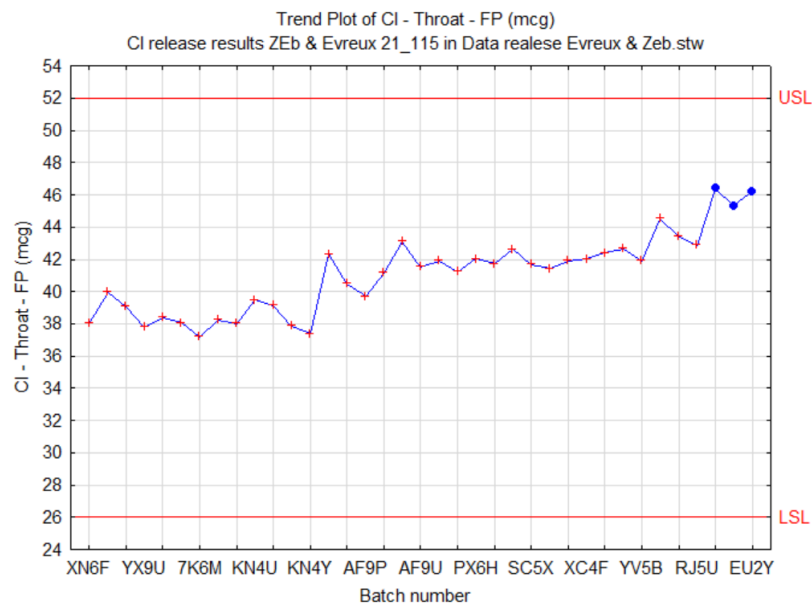


Graphique 57. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération



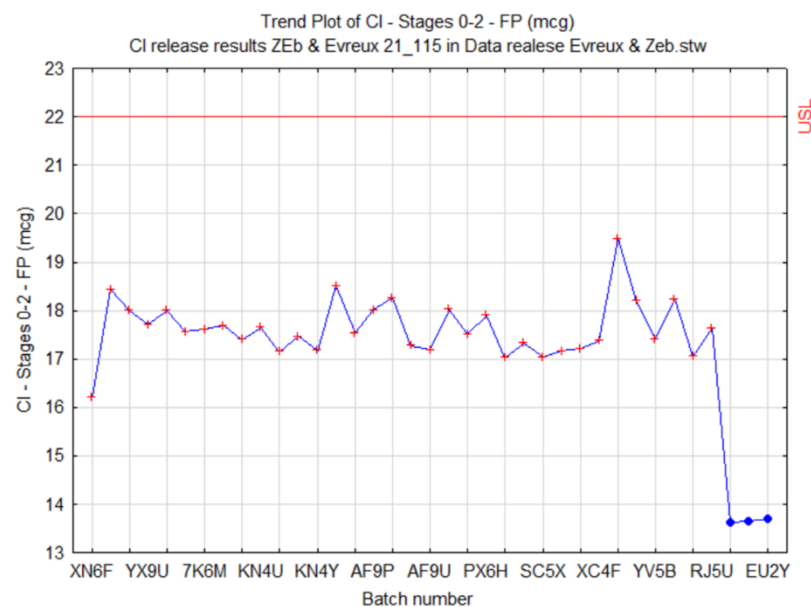
Graphique 58. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération

Annexe 7 : Comparaison avec Zebulon des résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21 115 µg



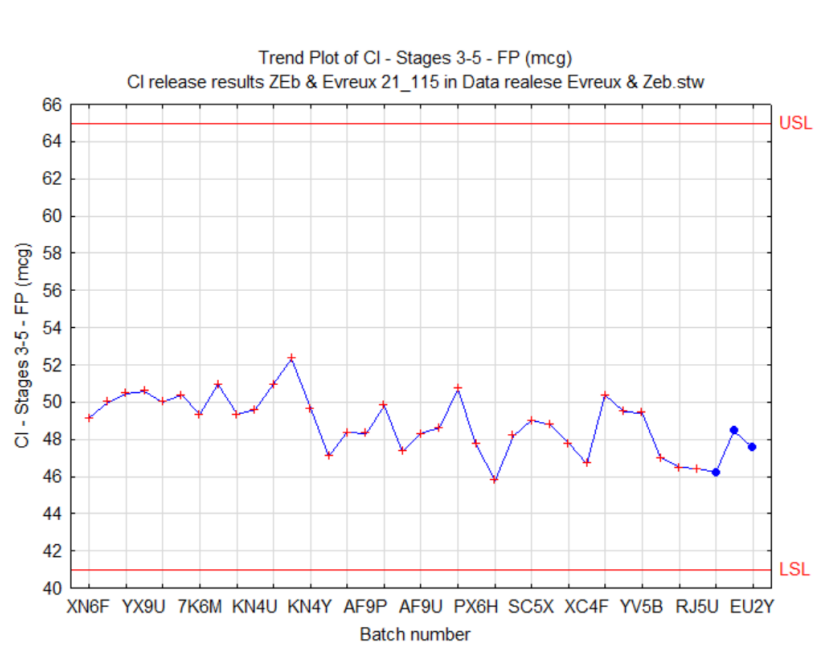
Graphique 59. Tendance moyenne CI pour la gorge de la FP
- Advair 21_115 µg à libération

—+— Zebulon batches
—●— Evreux batches



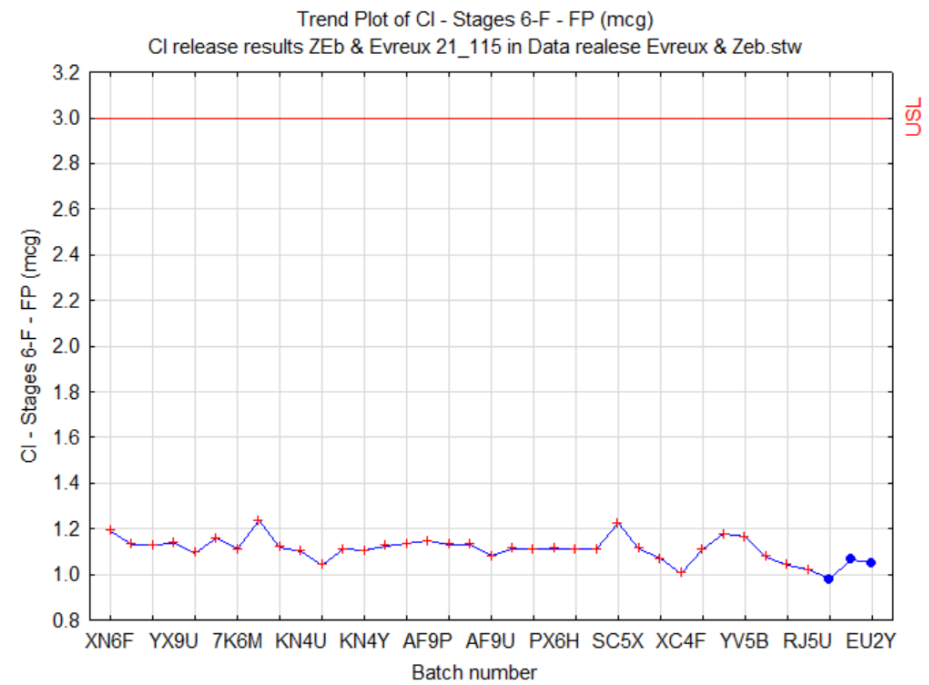
Graphique 60. Tendance moyenne CI pour les étages 0 à 2
de la FP - Advair 21_115 µg à libération

—+— Zebulon batches
—●— Evreux batches



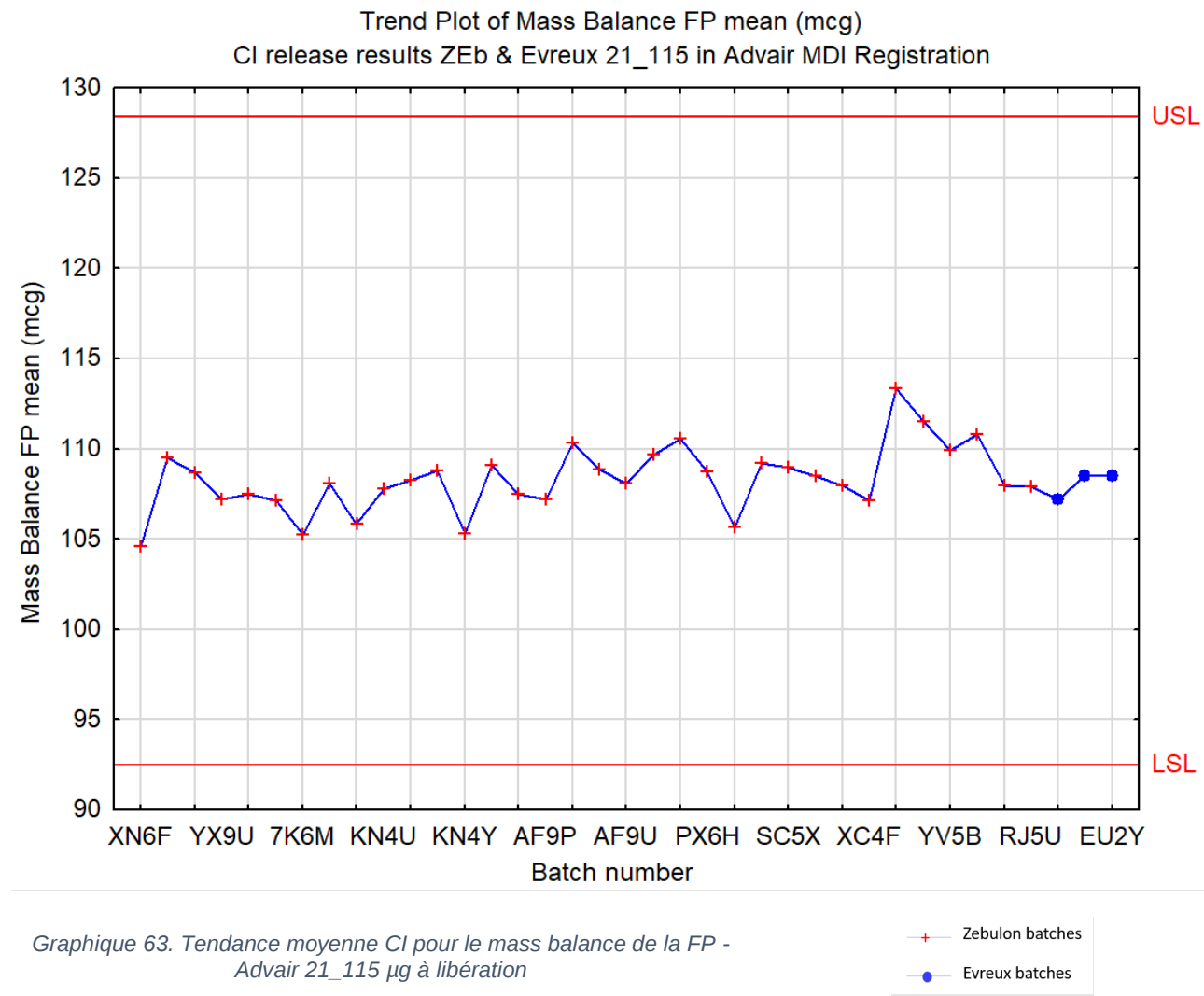
Graphique 61. Tendance moyenne CI pour les étages 3 à 5 de la FP - Advair 21_115 μ g à libération

+ Zebulon batches
● Evreux batches

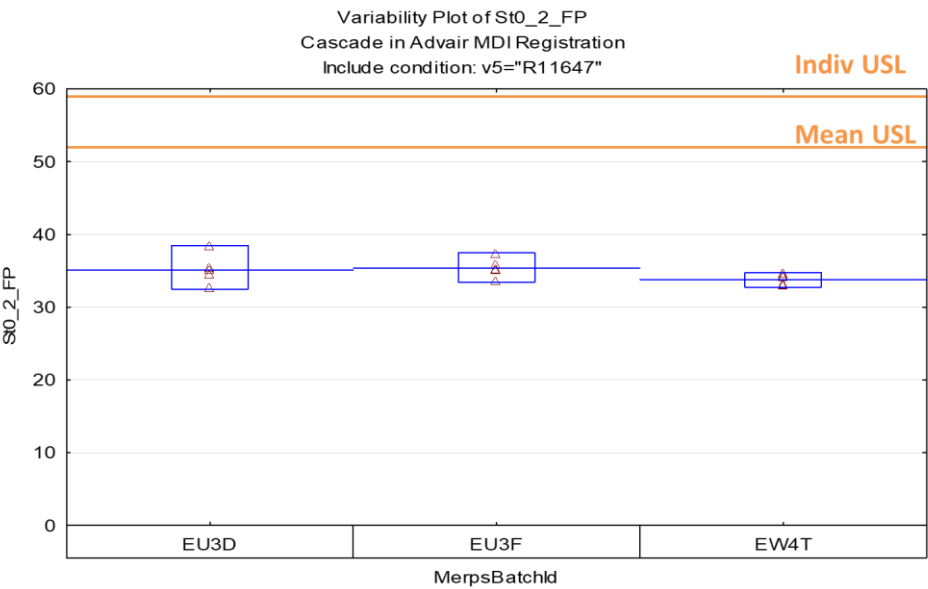


Graphique 62. Tendance moyenne CI pour les étages 6 à F de la FP - Advair 21_115 μ g à libération

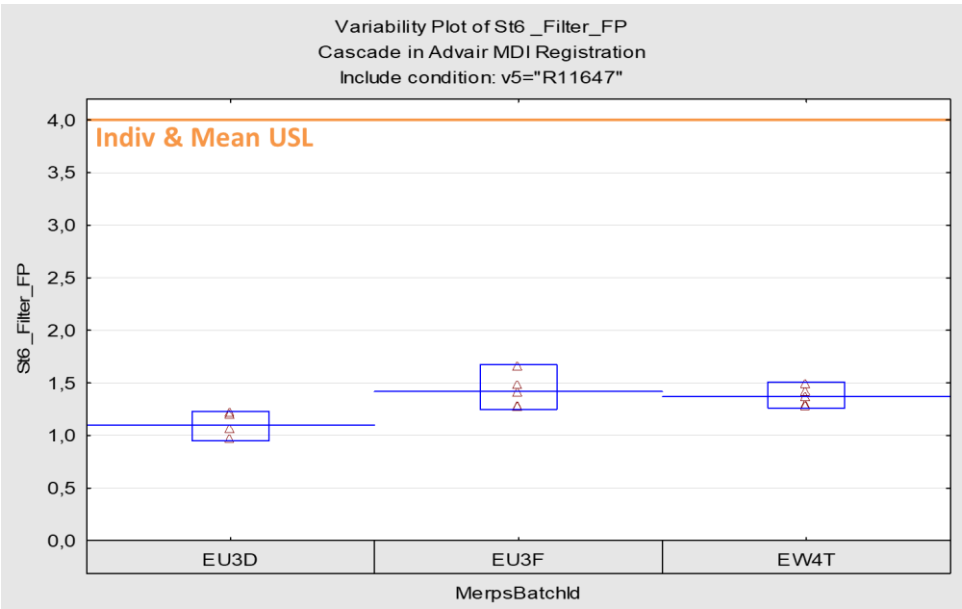
+ Zebulon batches
● Evreux batches



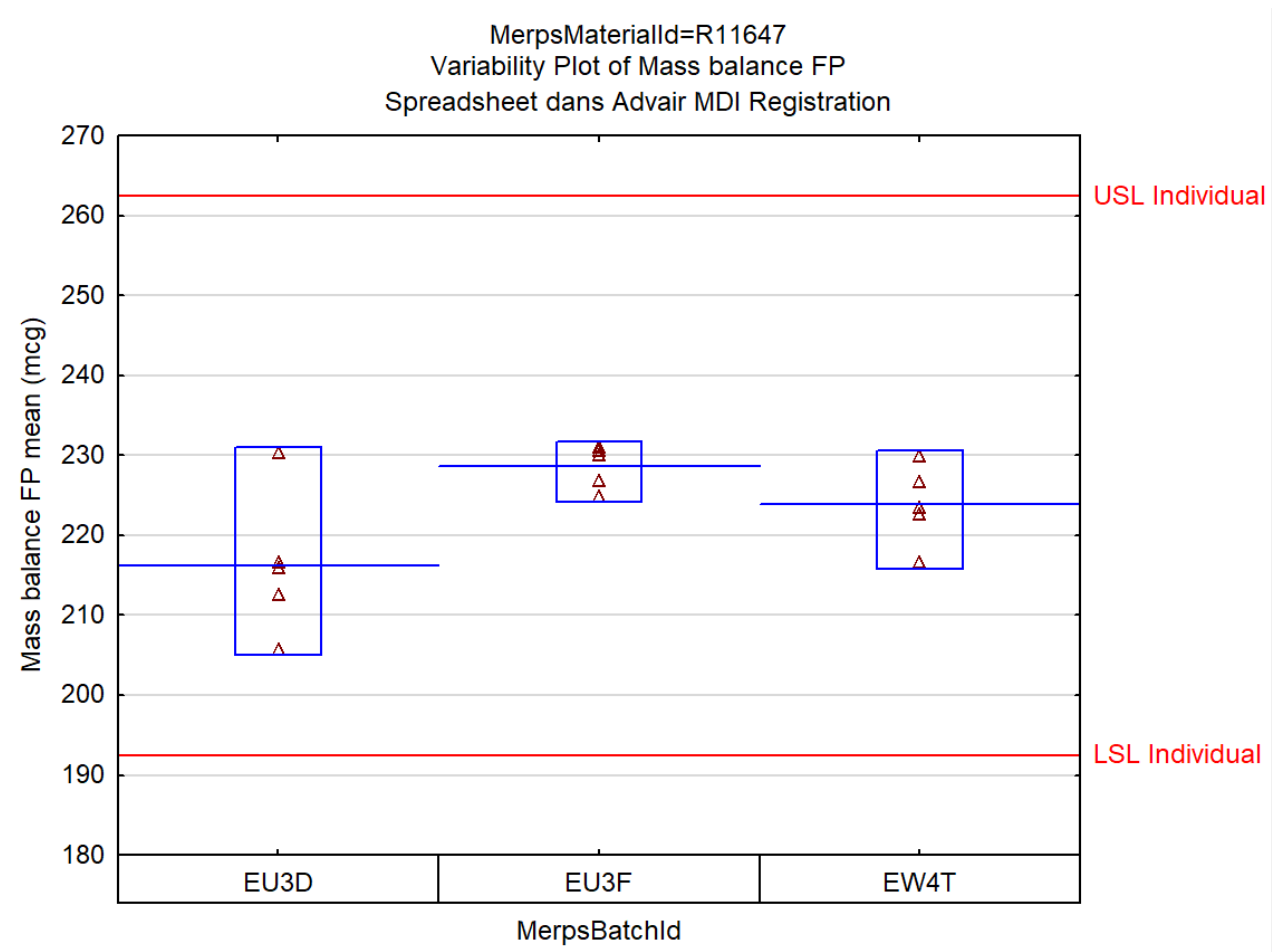
Annexe 8 : Résultats cascades impactation obtenus à libération pour Advair 21 230 µg



Graphique 64. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération

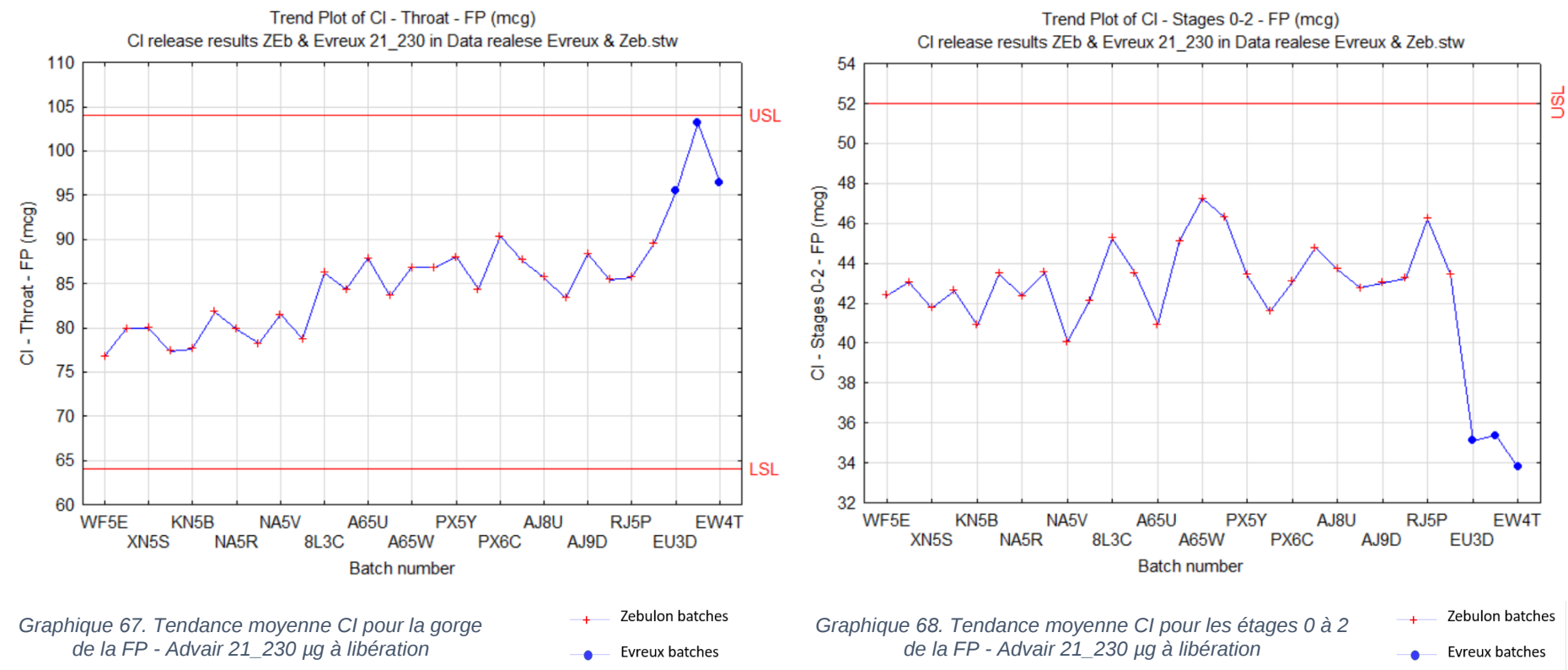


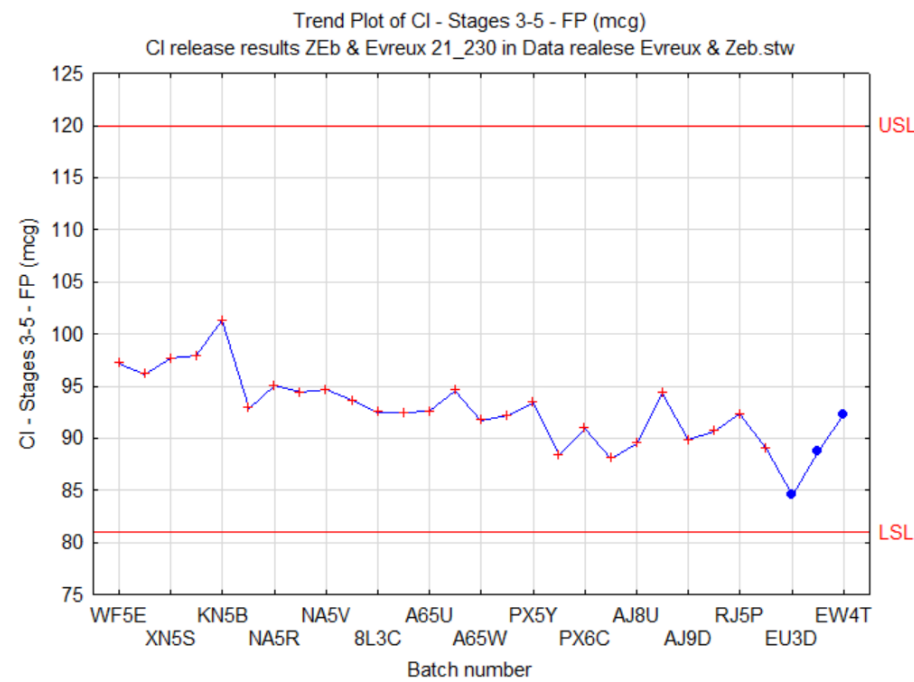
Graphique 65. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération



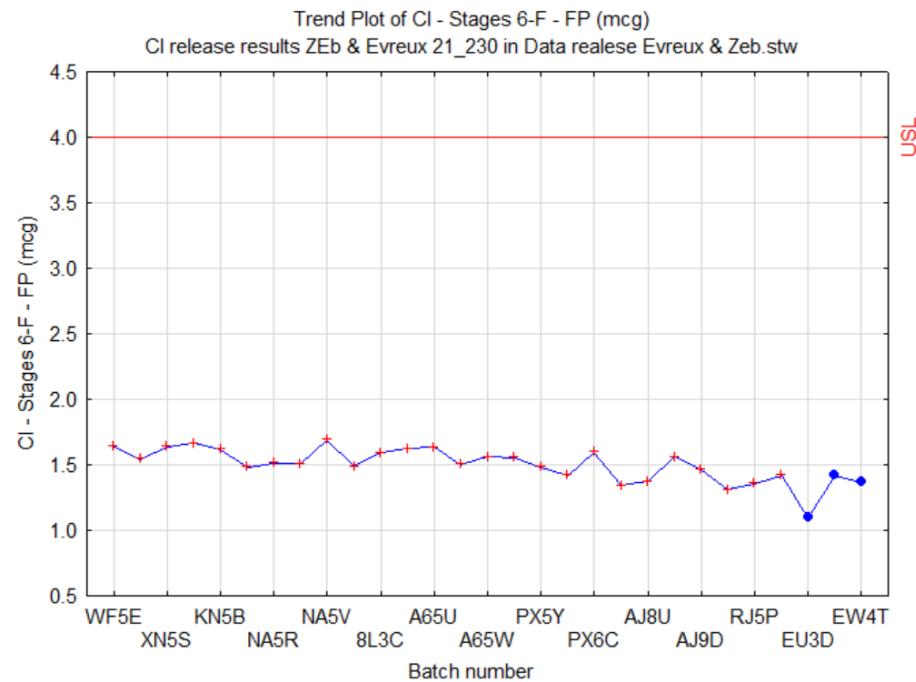
Graphique 66. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération

Annexe 9 : Comparaison avec Zebulon des résultats cascades impaction obtenus à libération pour Advair 21 230 µg

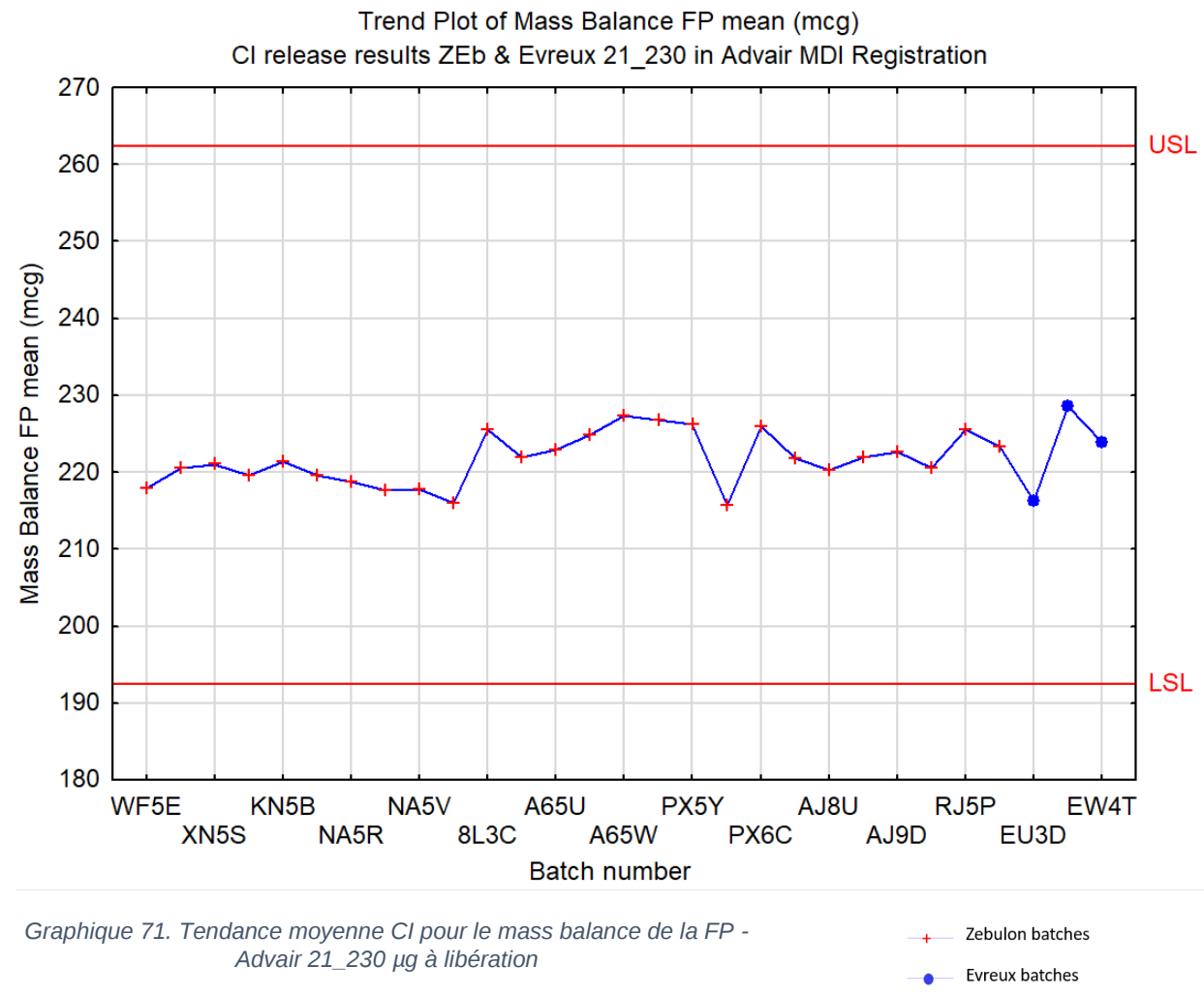




Graphique 69. Tendence moyenne CI pour les étages 3 à 5 de la FP - Advair 21_230 µg à libération

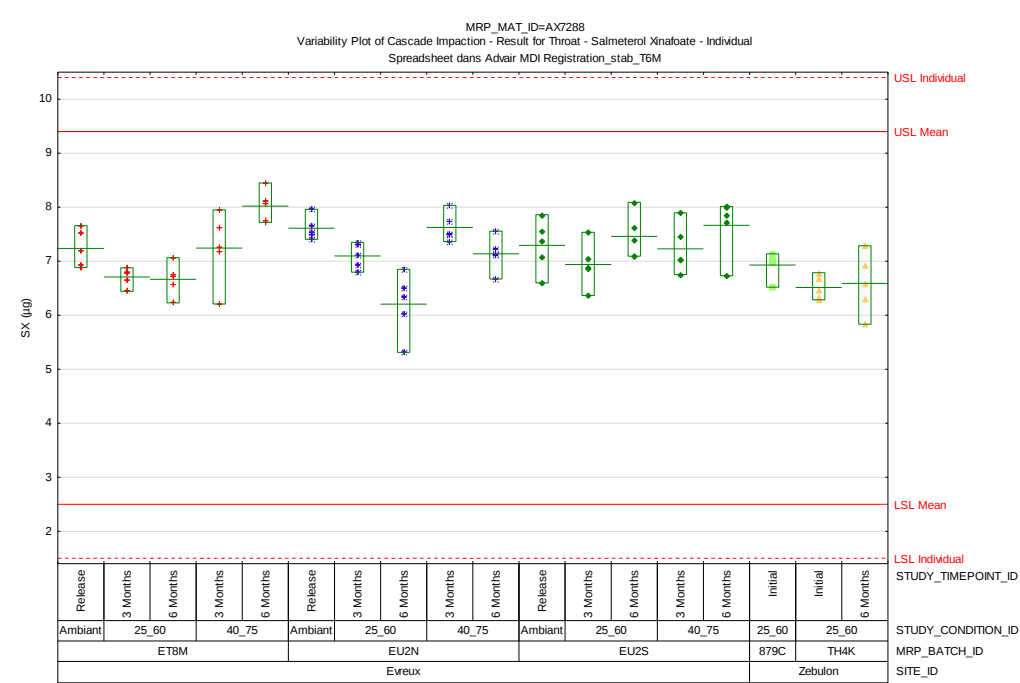


Graphique 70. Tendence moyenne CI pour les étages 6 à F de la FP - Advair 21_230 µg à libération

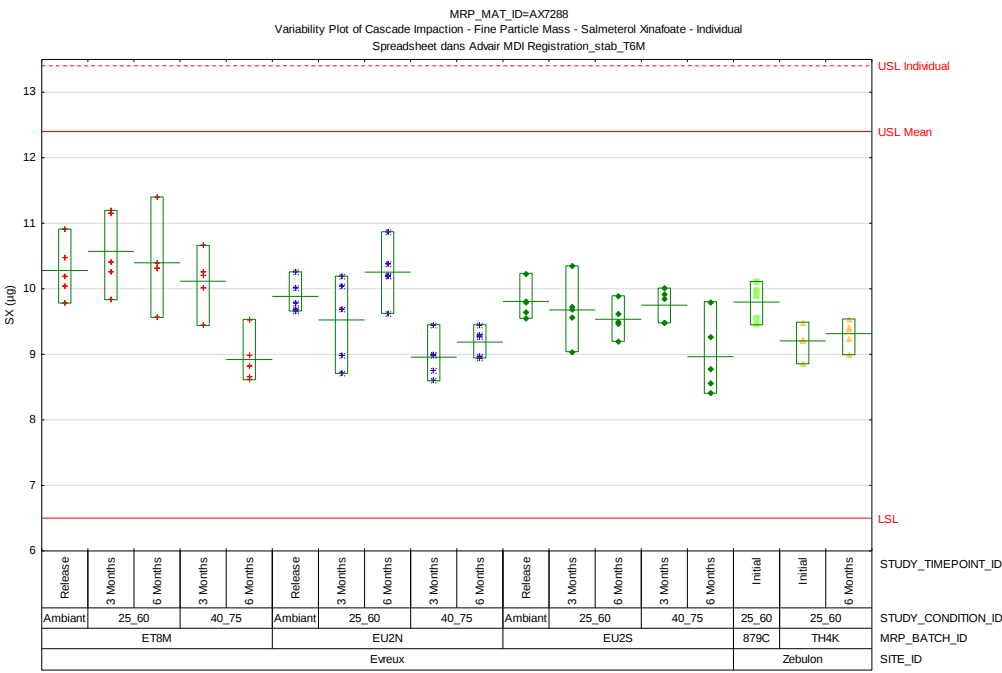


Graphique 71. Tendence moyenne CI pour le mass balance de la FP -
Advair 21_230 µg à libération

Annexe 10 : Résultats cascades impaction obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg

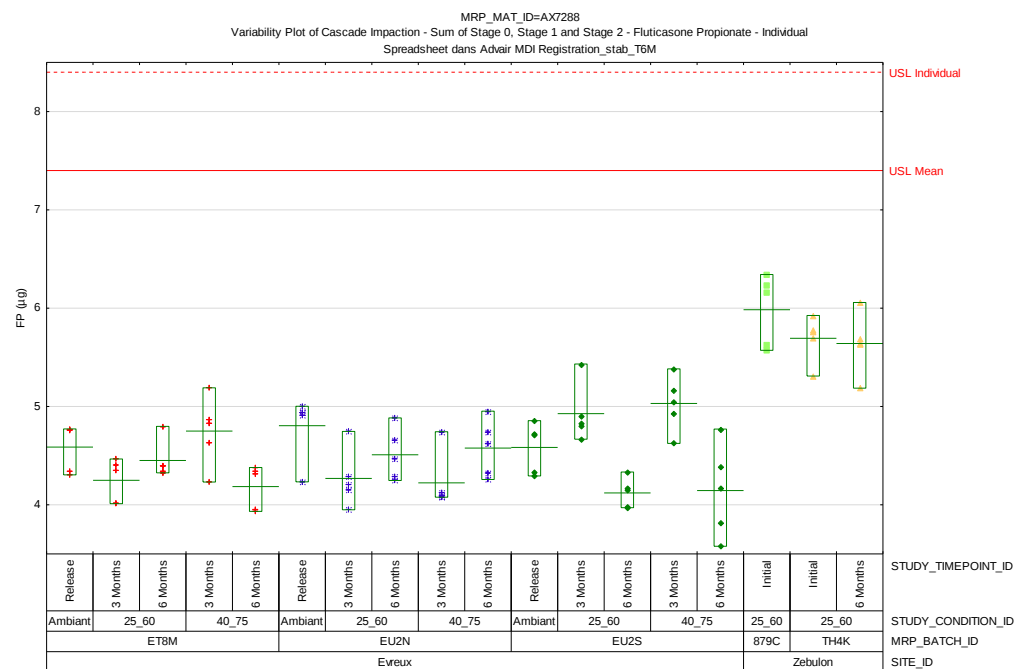


Graphique 72. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

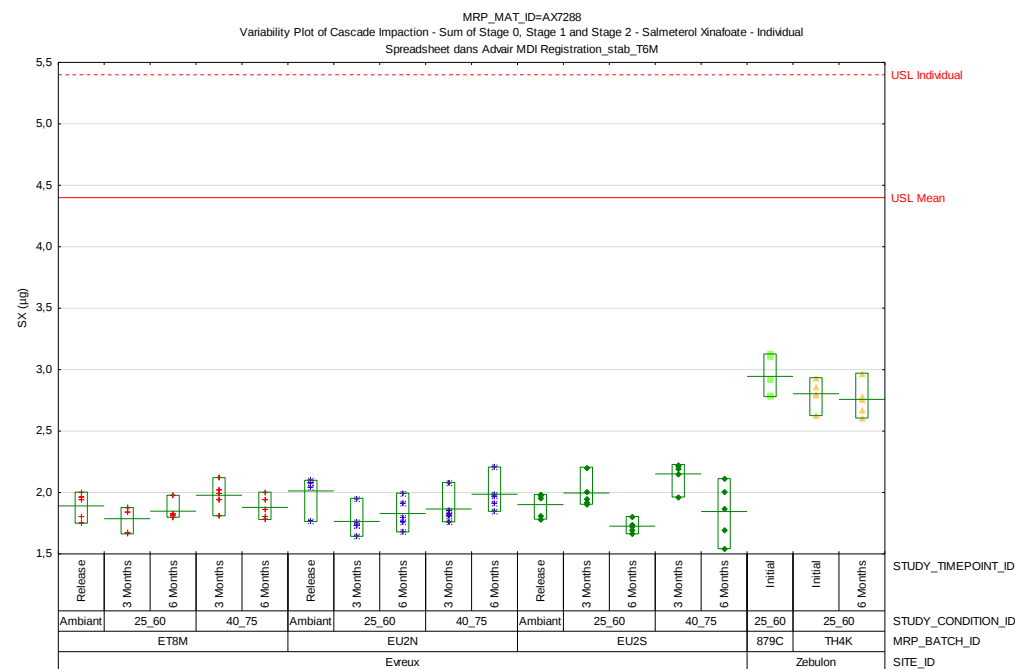


Graphique 73. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

Annexes

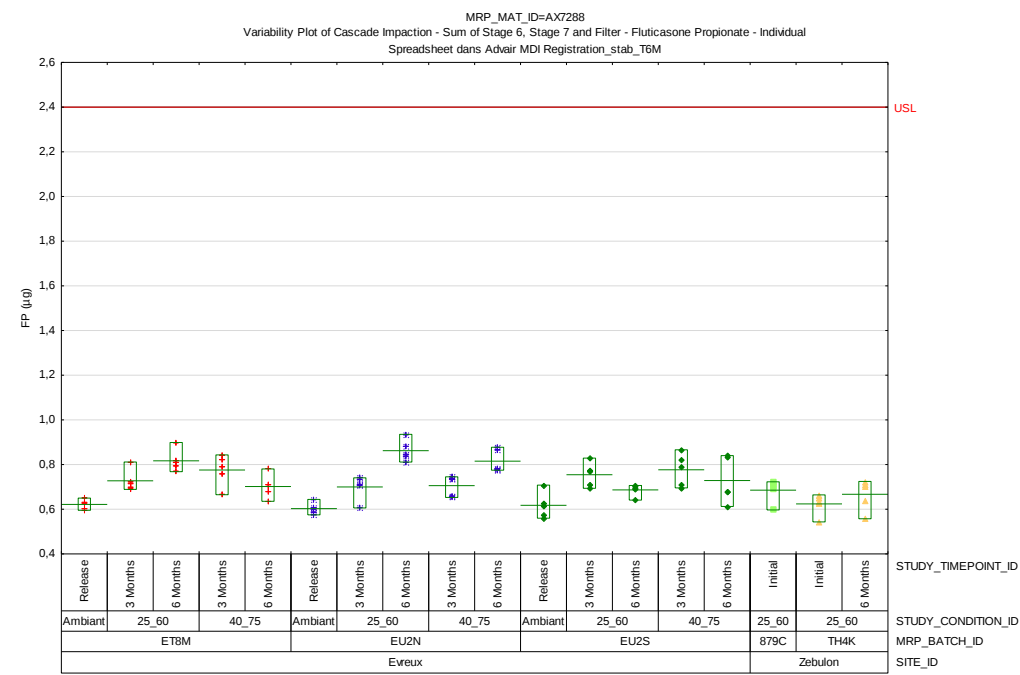


Graphique 74. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

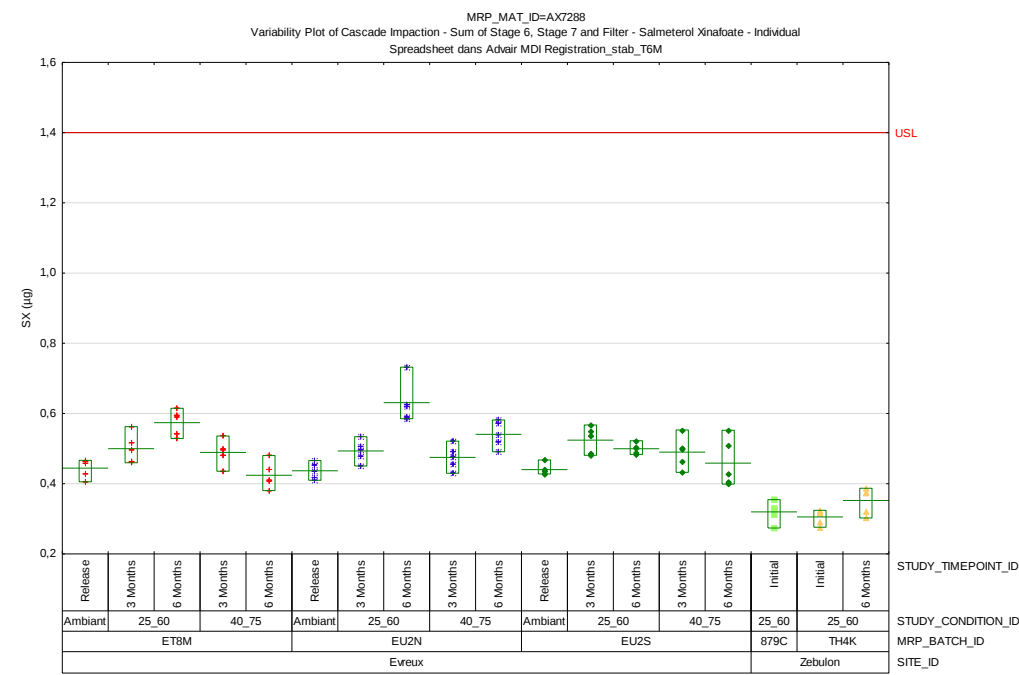


Graphique 75. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la SX - Advair
21-45 µg après 6 mois de stabilité

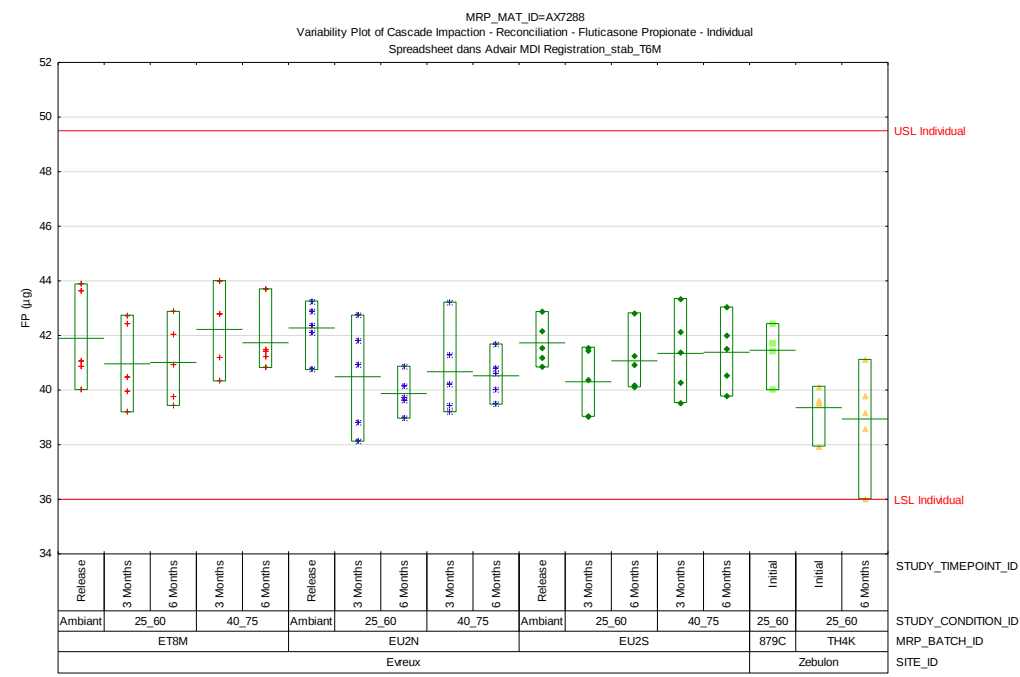
Annexes



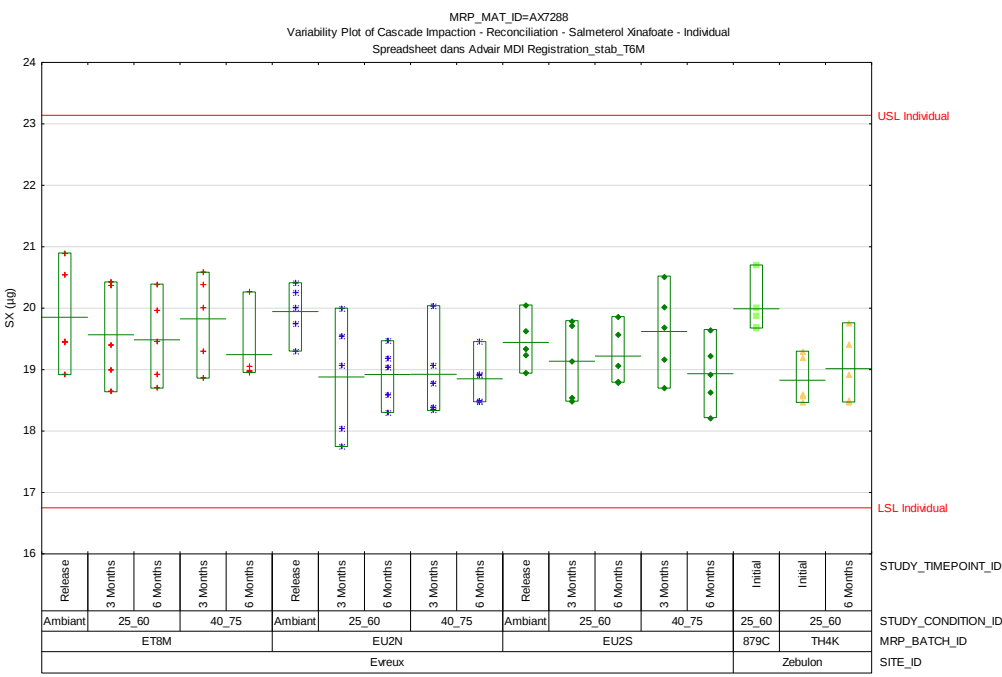
Graphique 76. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité



Graphique 77. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

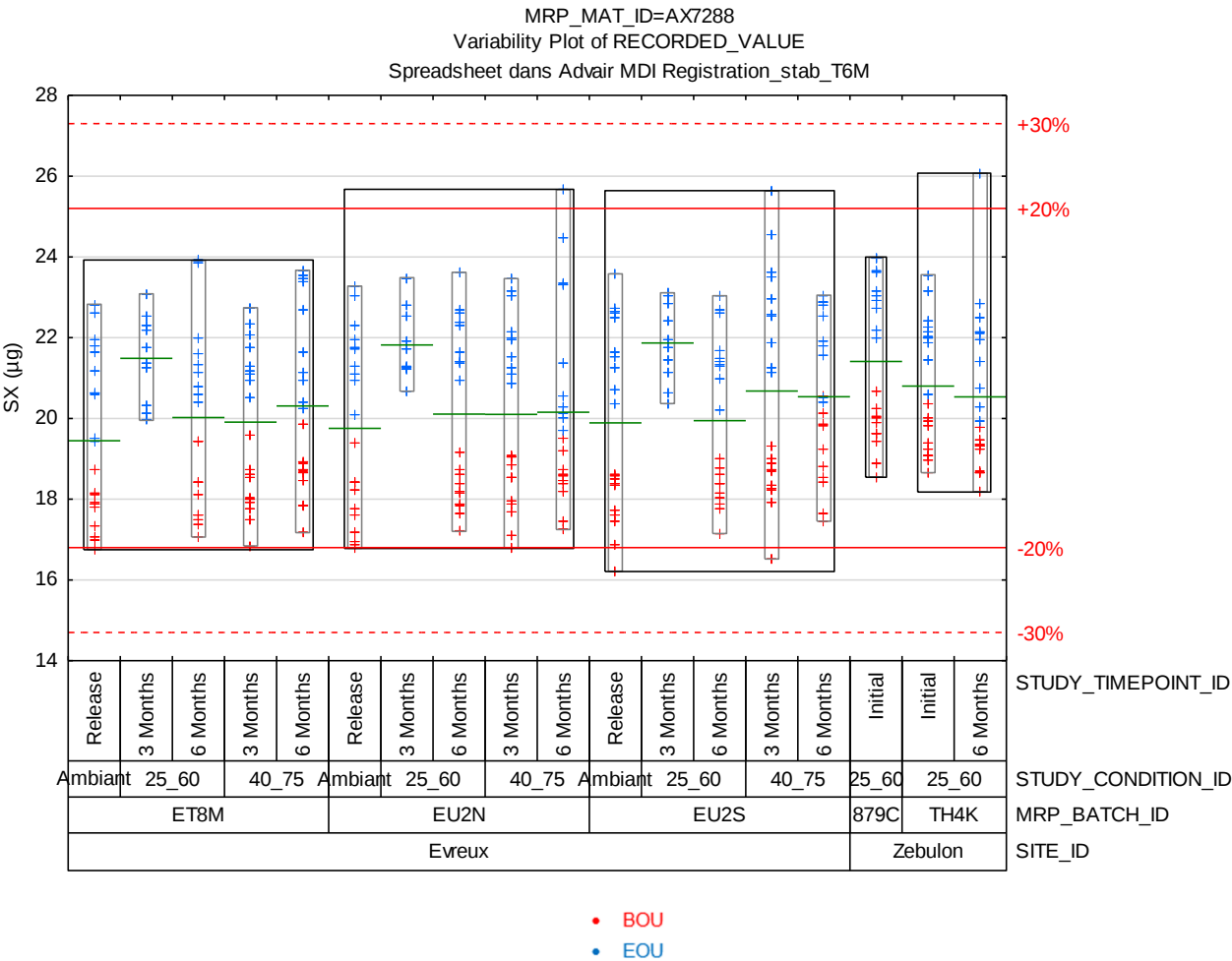


Graphique 78. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité



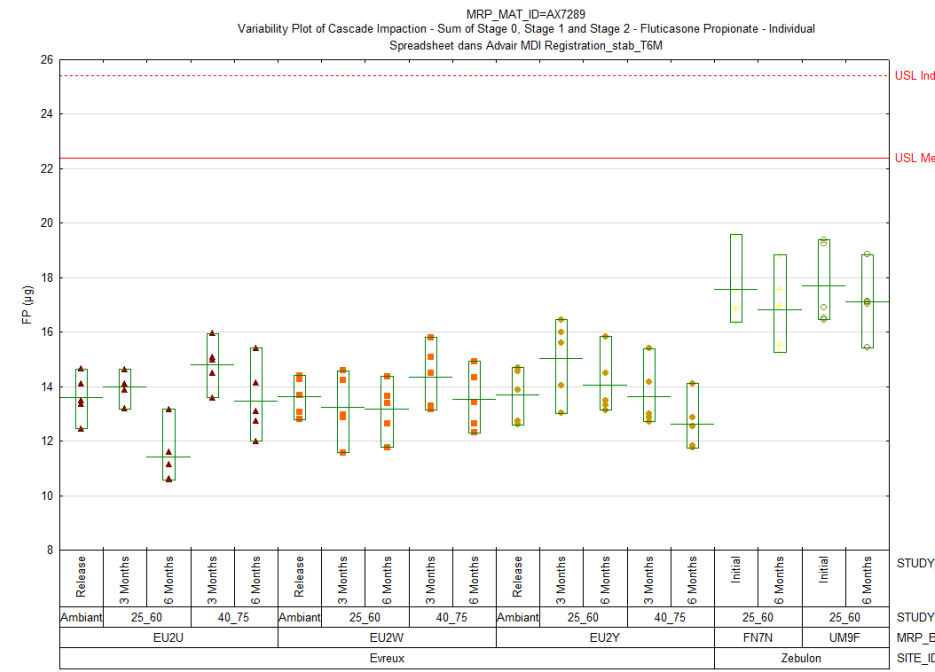
Graphique 79. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

Annexe 11 : Résultats DTU de la SX obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_45 µg

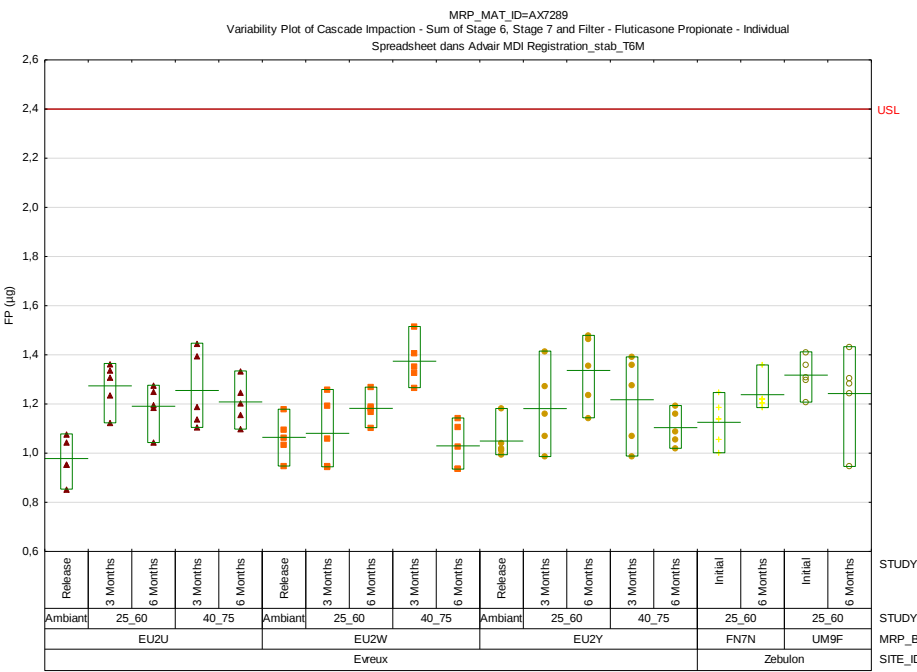


Graphique 80. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg après 6 mois de stabilité

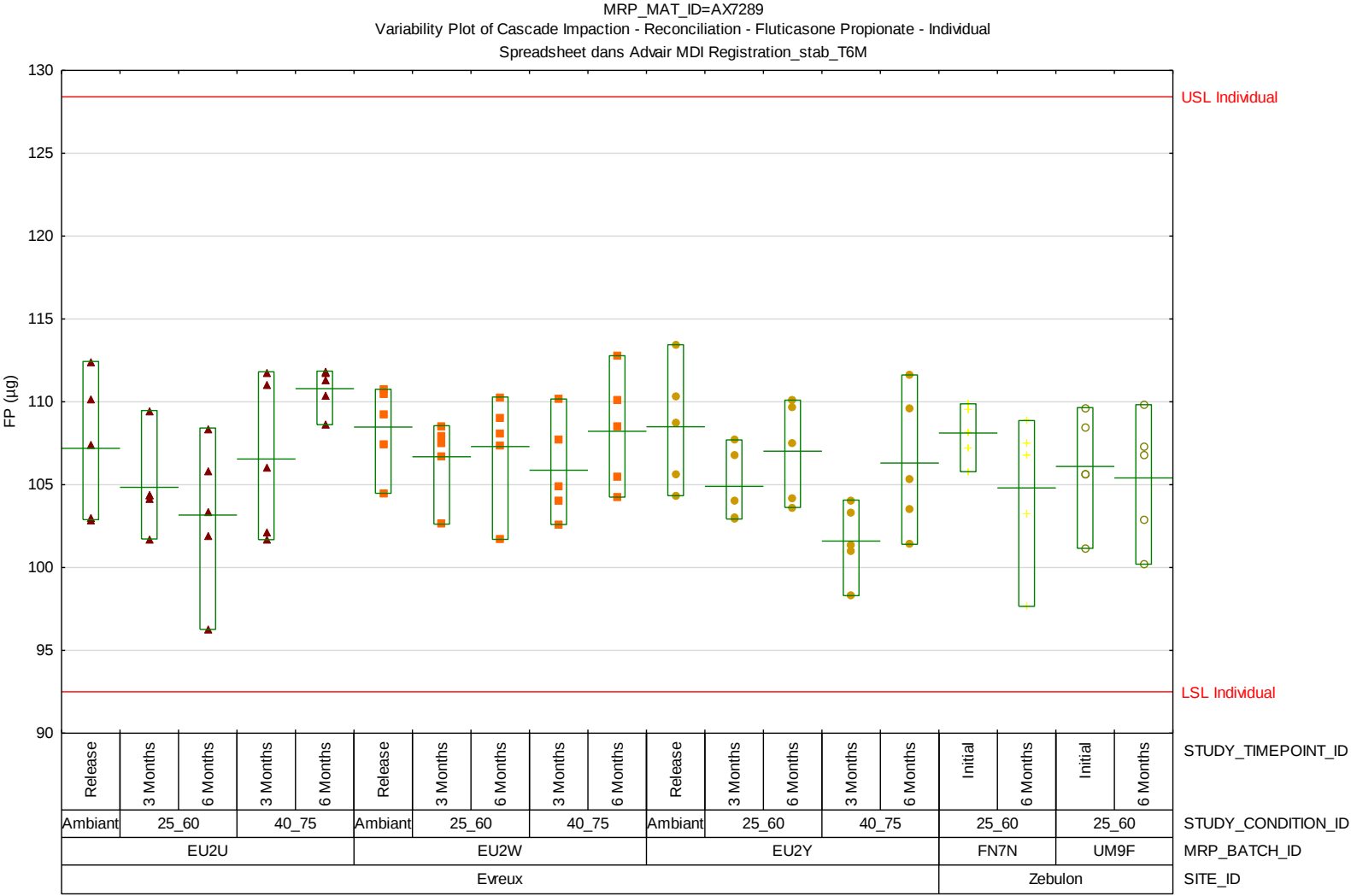
Annexe 12 : Résultats cascades impaction obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21 115 µg



Graphique 81. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité

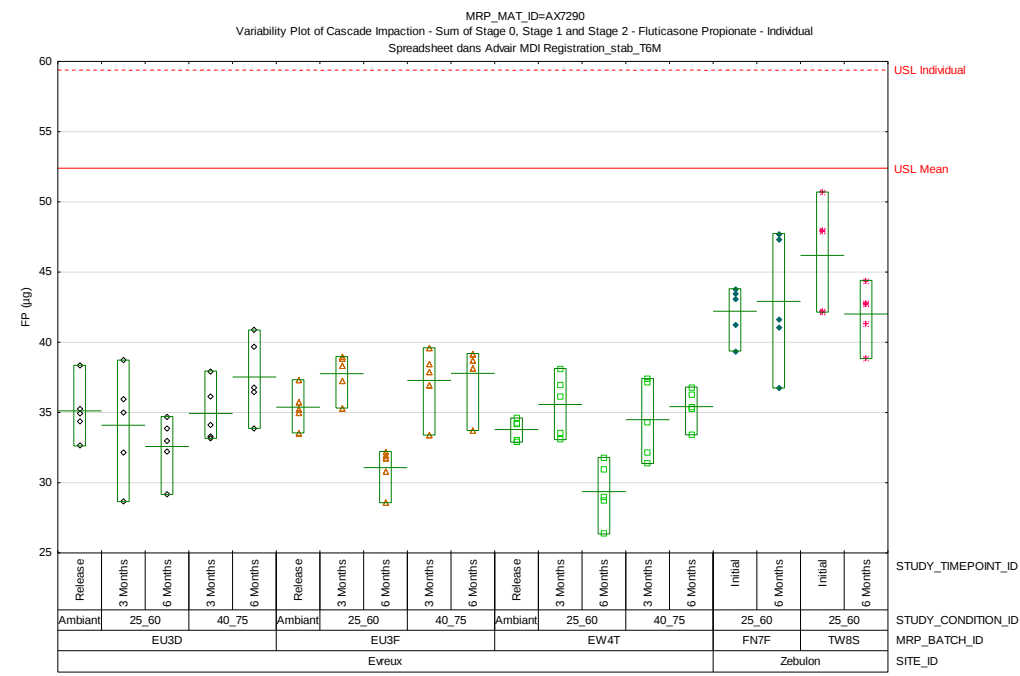


Graphique 82. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité

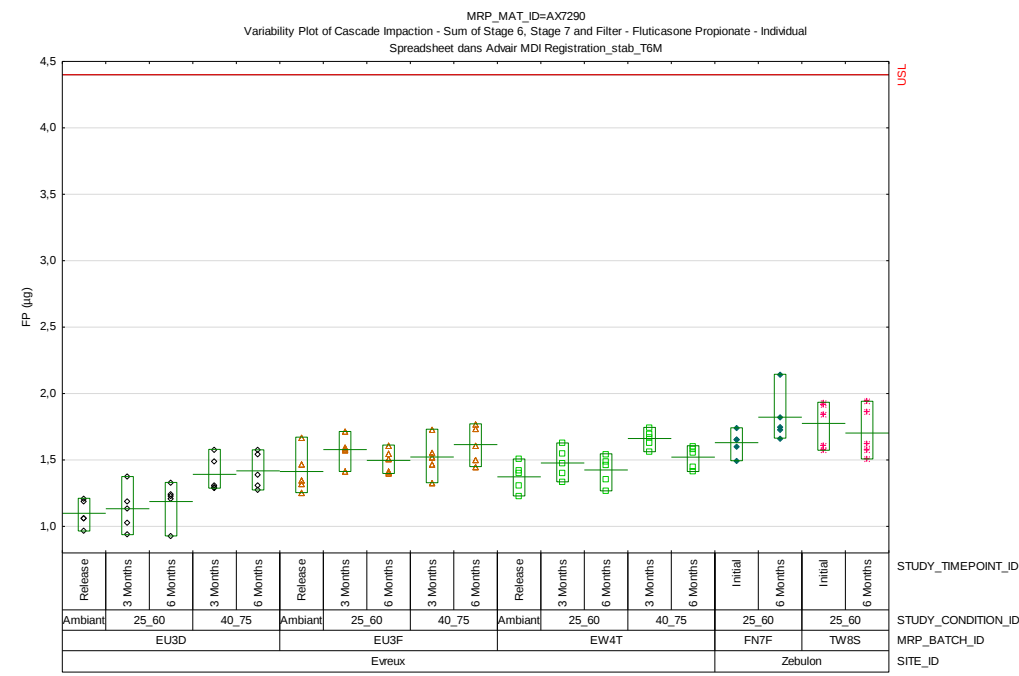


Graphique 83. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg après 6 mois de stabilité

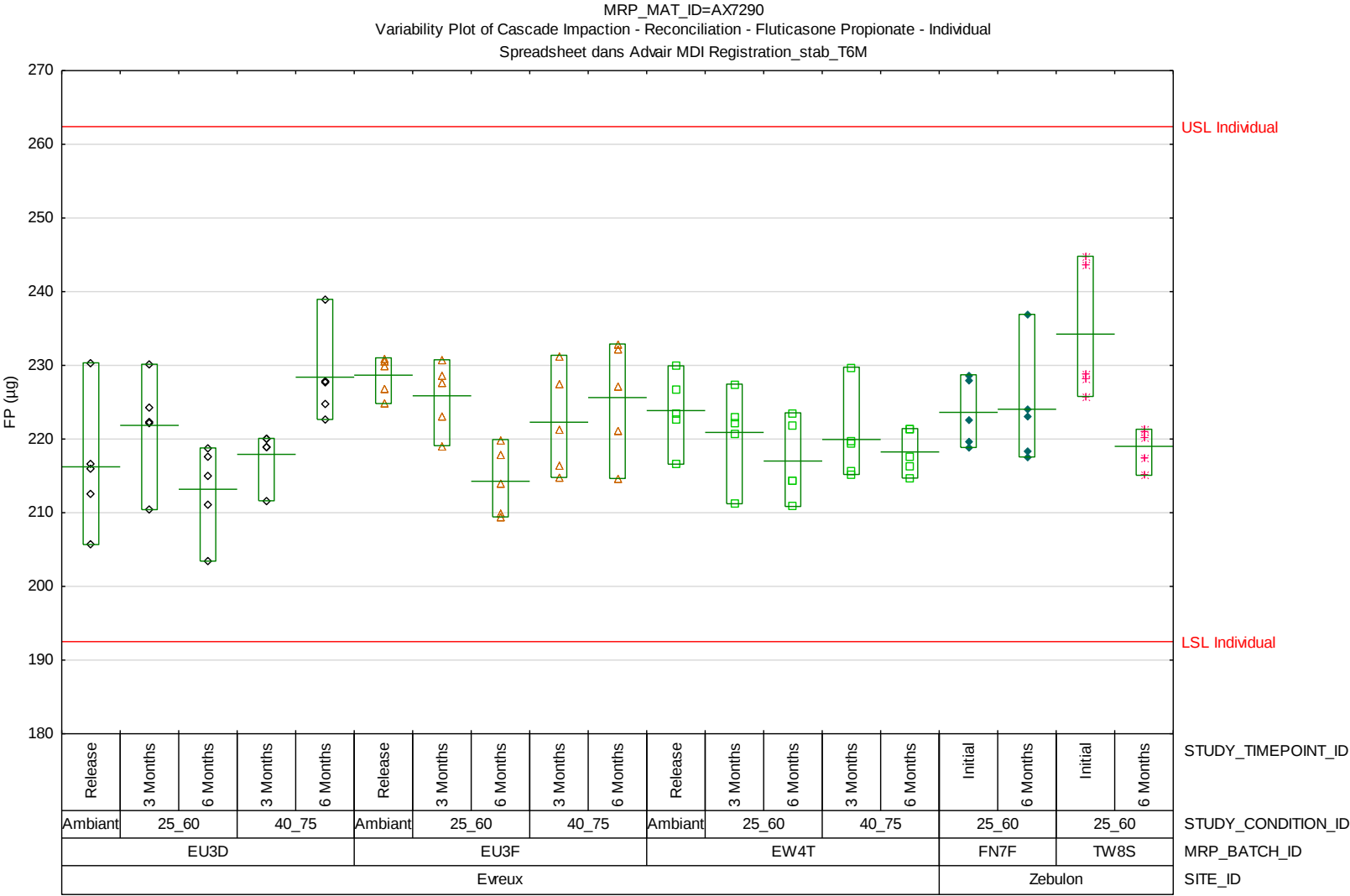
Annexe 13 : Résultats cascades impaction obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21 230 µg



Graphique 84. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité

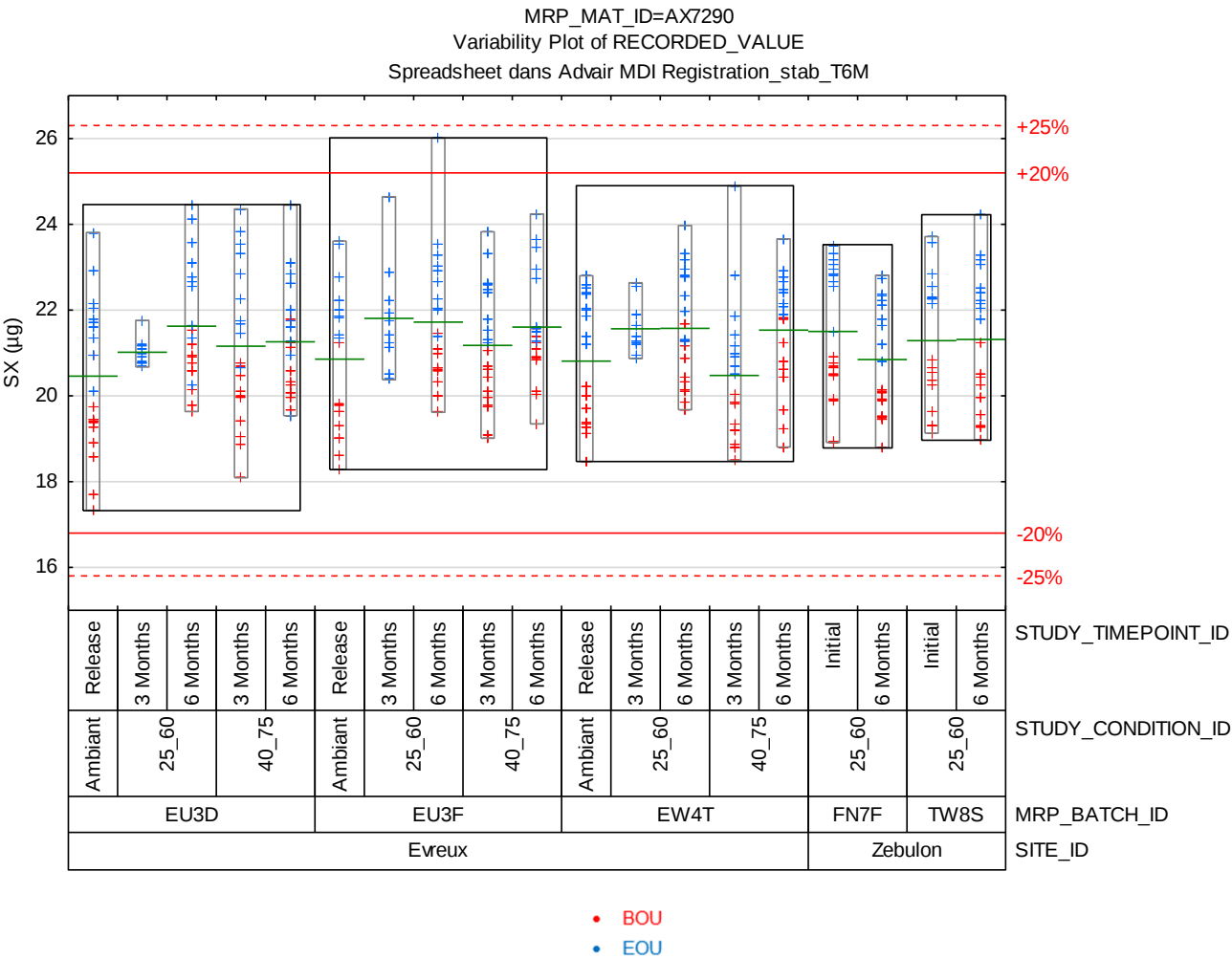


Graphique 85. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité



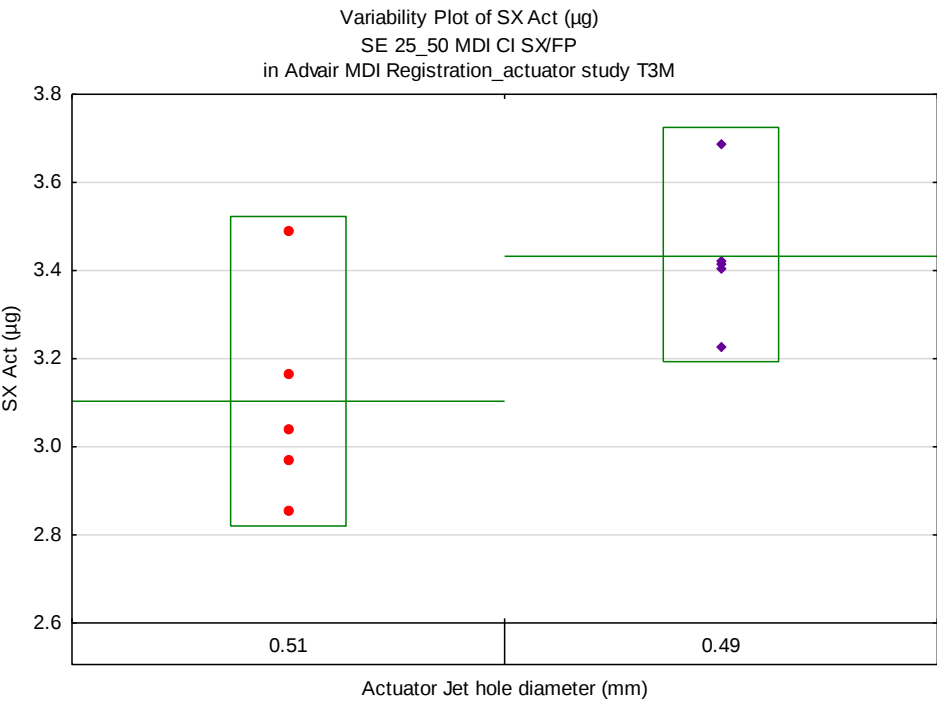
Graphique 86. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité

Annexe 14 : Résultats DTU de la SX obtenus après 6 mois de stabilité pour Advair 21_230 µg

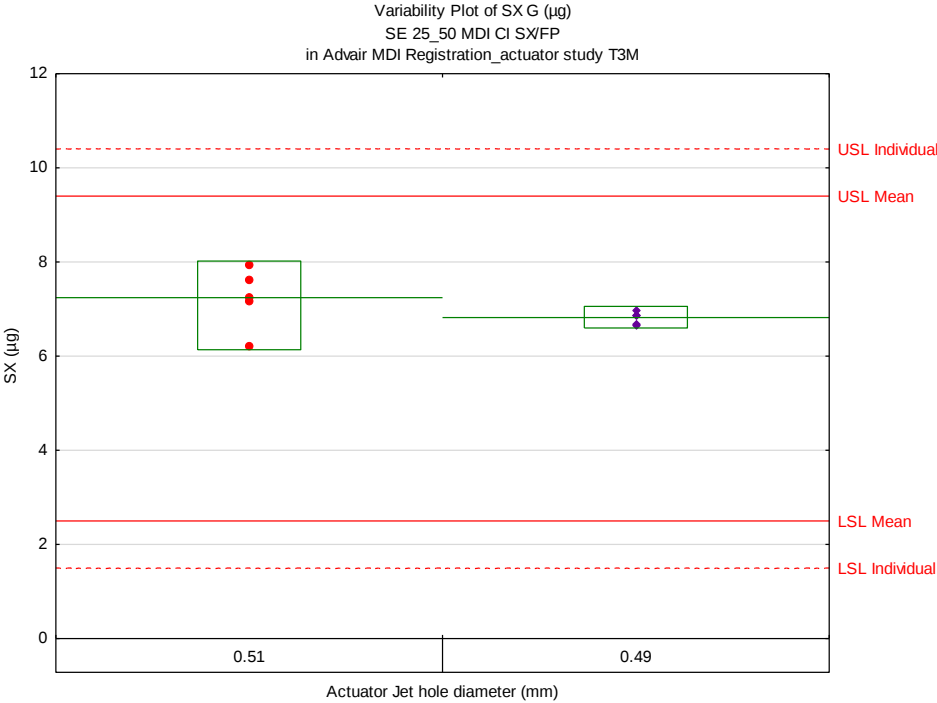


Graphique 87. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la SX - Advair 21_230 µg après 6 mois de stabilité

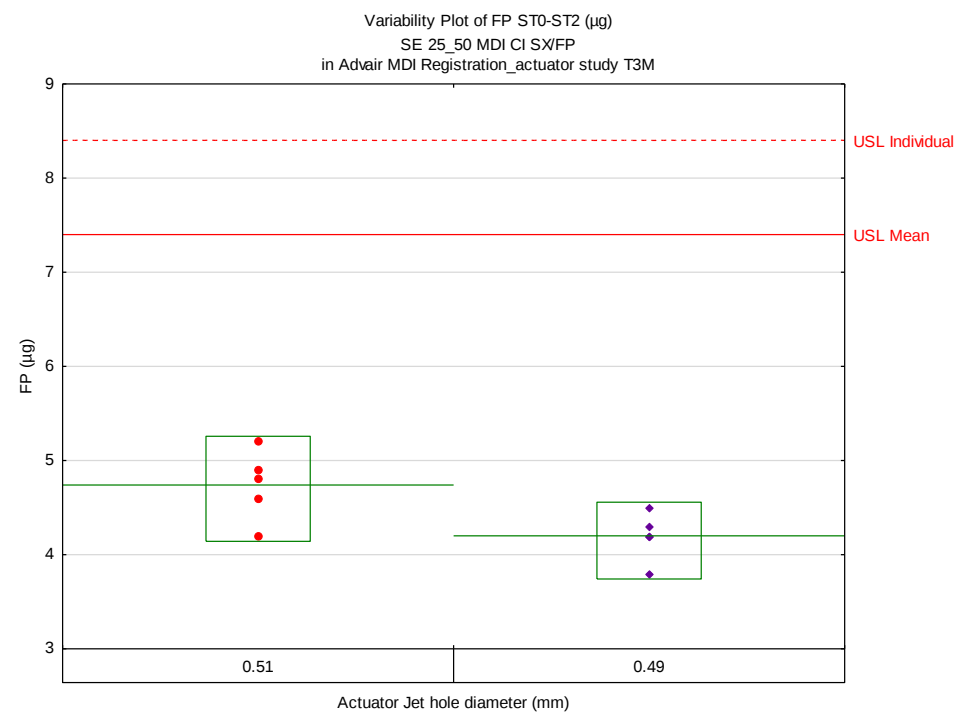
Annexe 15 : Résultats CI obtenus lors de l'étude de preuve de concept de l'impact applicateur pour Advair 21 45 et 21 115 µg



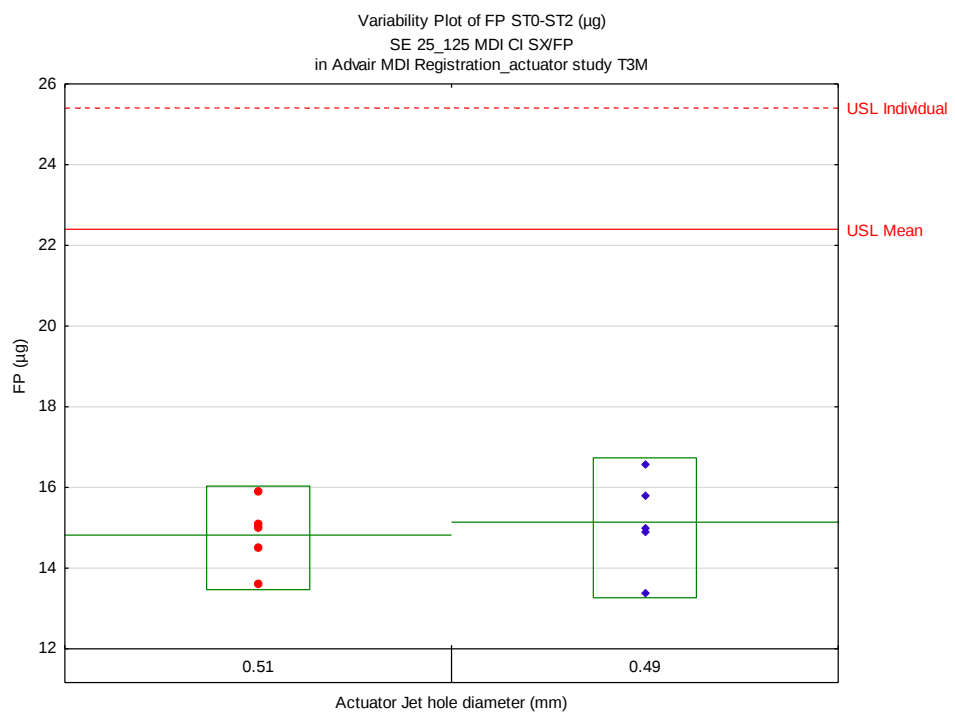
Graphique 88. Résultats CI pour l'applicateur, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



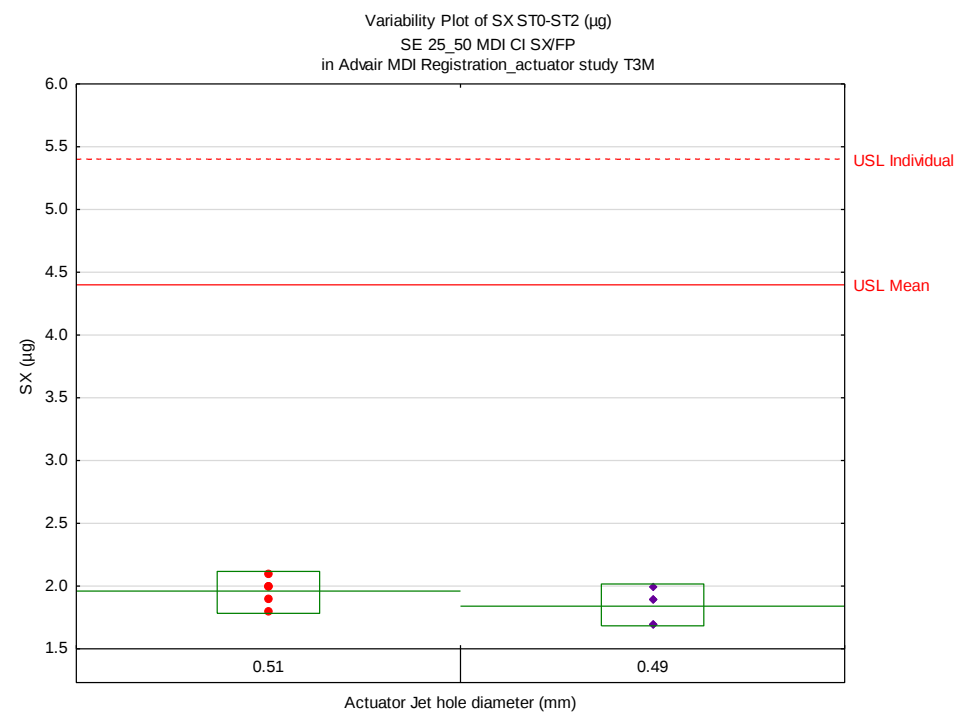
Graphique 89. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



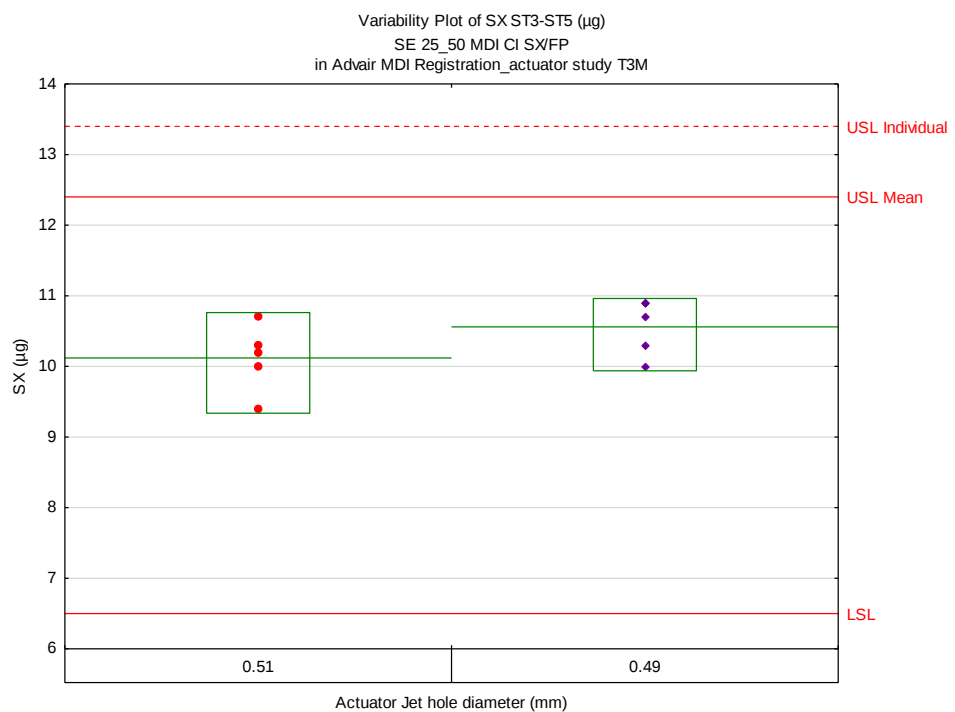
Graphique 90. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



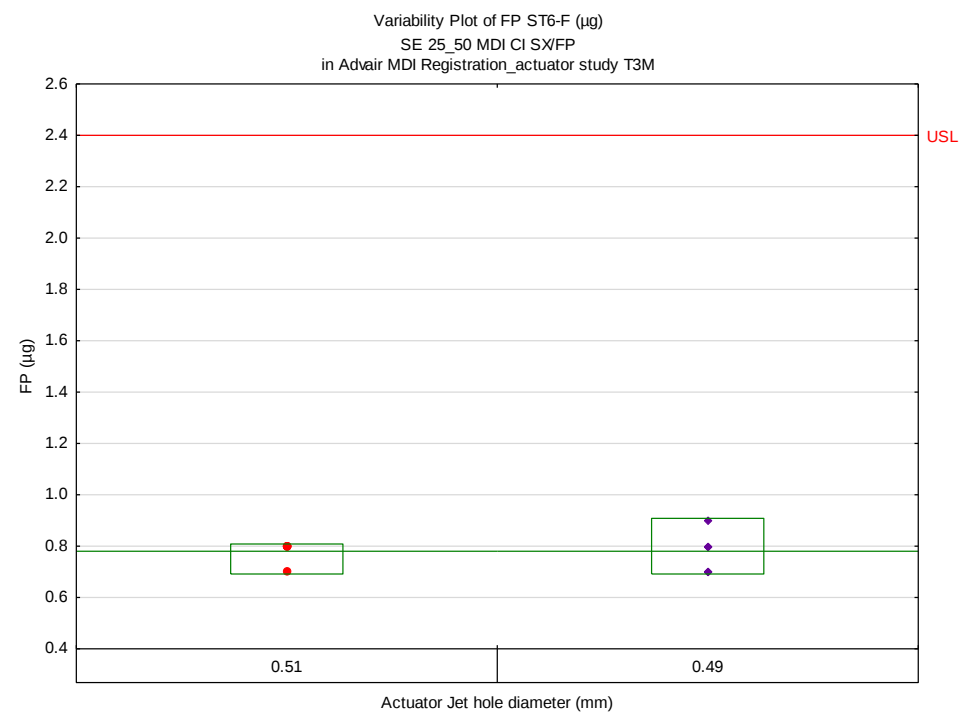
Graphique 91. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



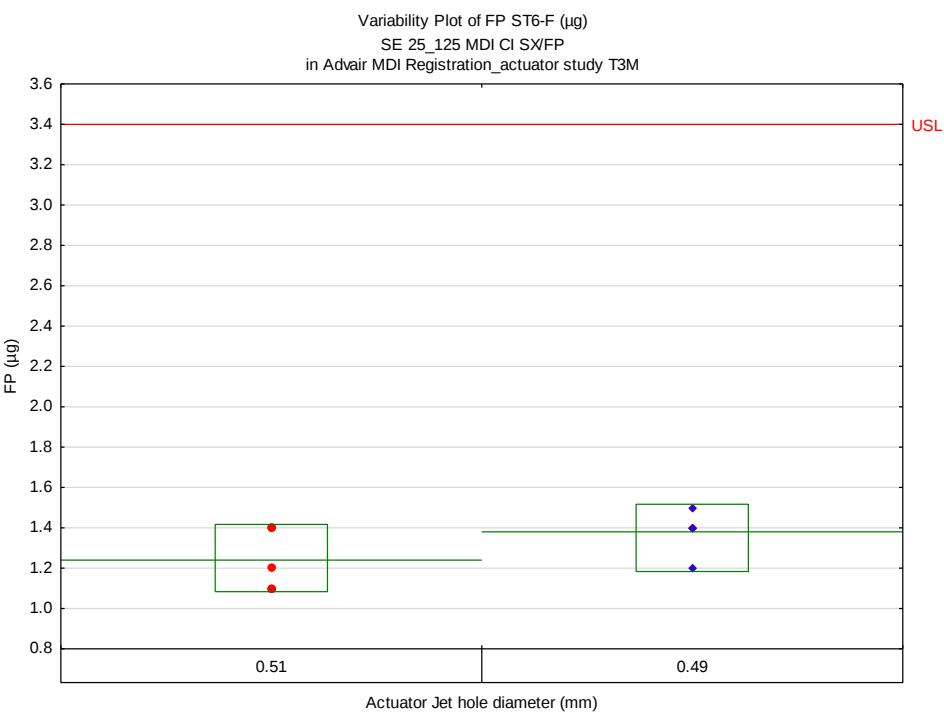
Graphique 92. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



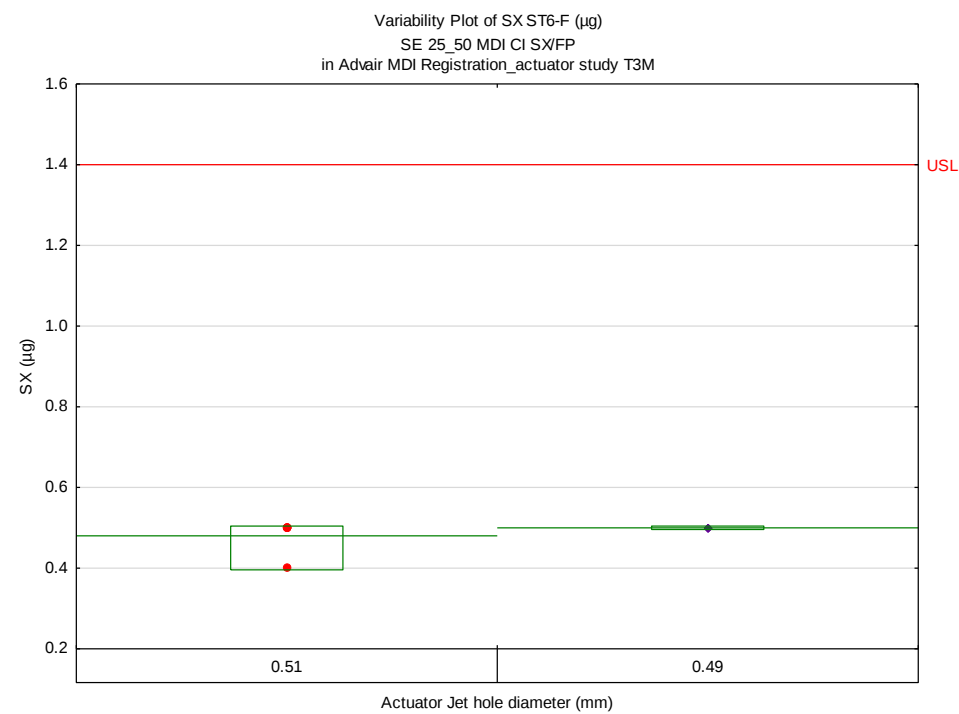
Graphique 93. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



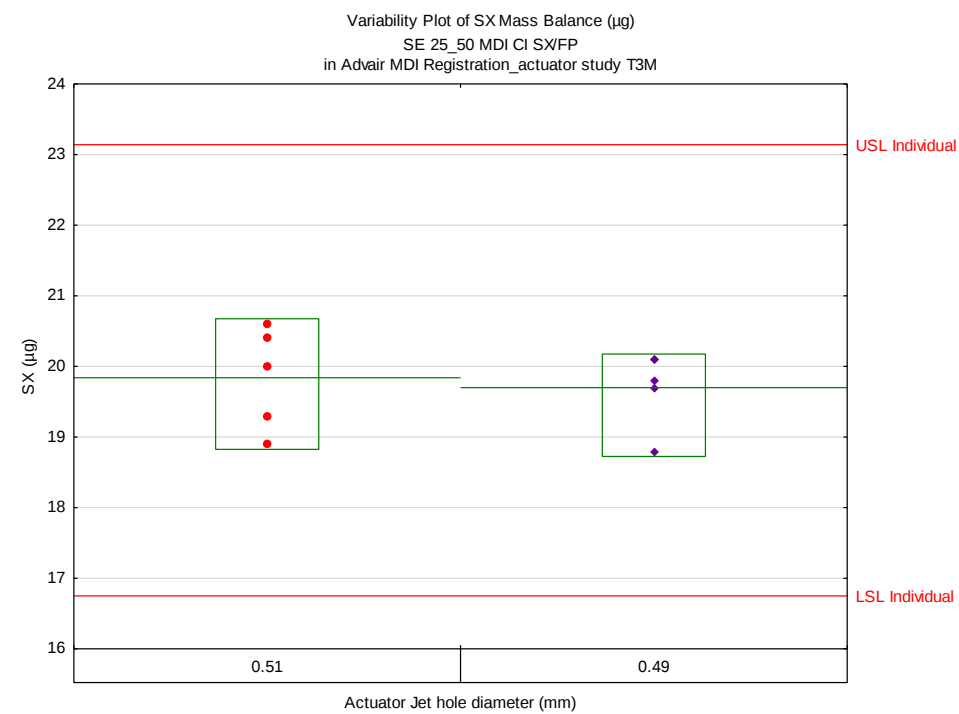
Graphique 94. Résultats CI pour les étages 6 à filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 μg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



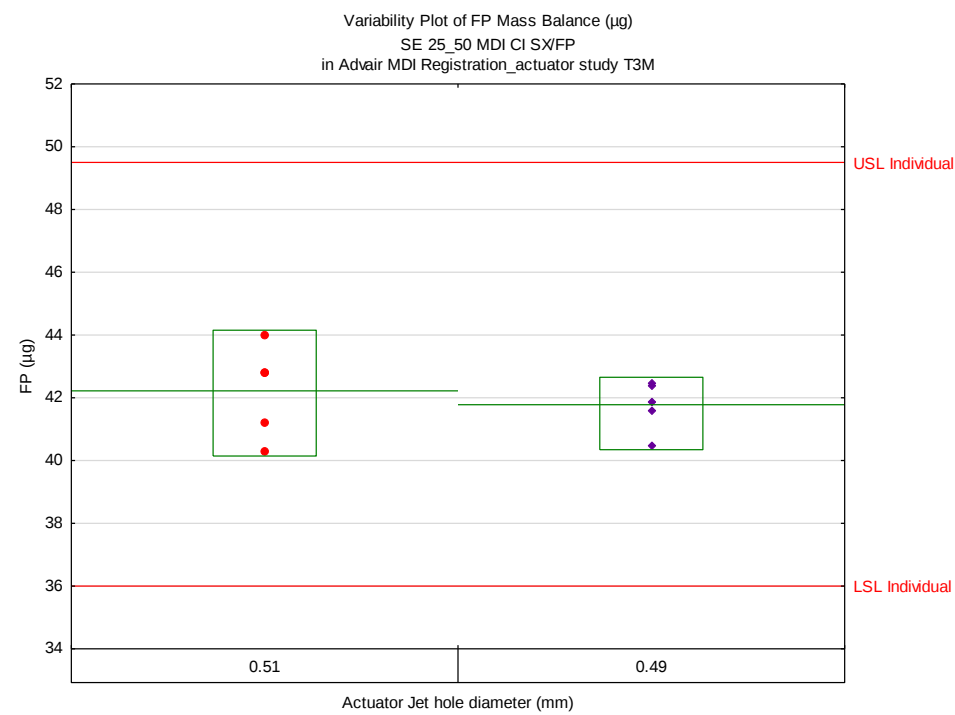
Graphique 95. Résultats CI pour les étages 6 à filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 μg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



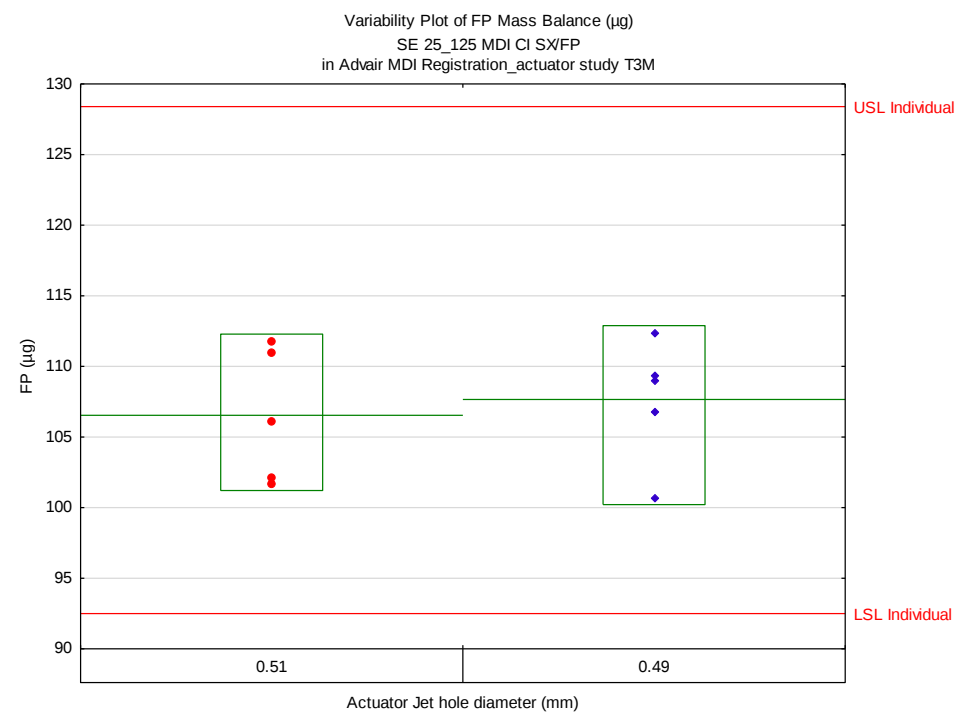
Graphique 96. Résultats CI pour les étages 6 à filtre, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur



Graphique 97. Résultats CI pour le mass balance, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

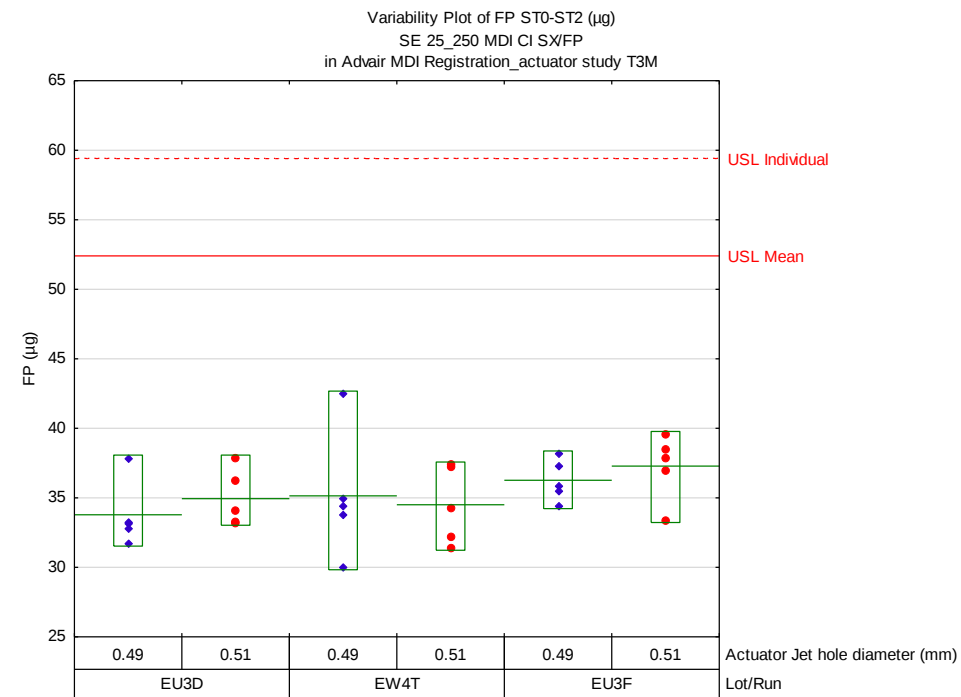


Graphique 98. Résultats CI pour le mass balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 μg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

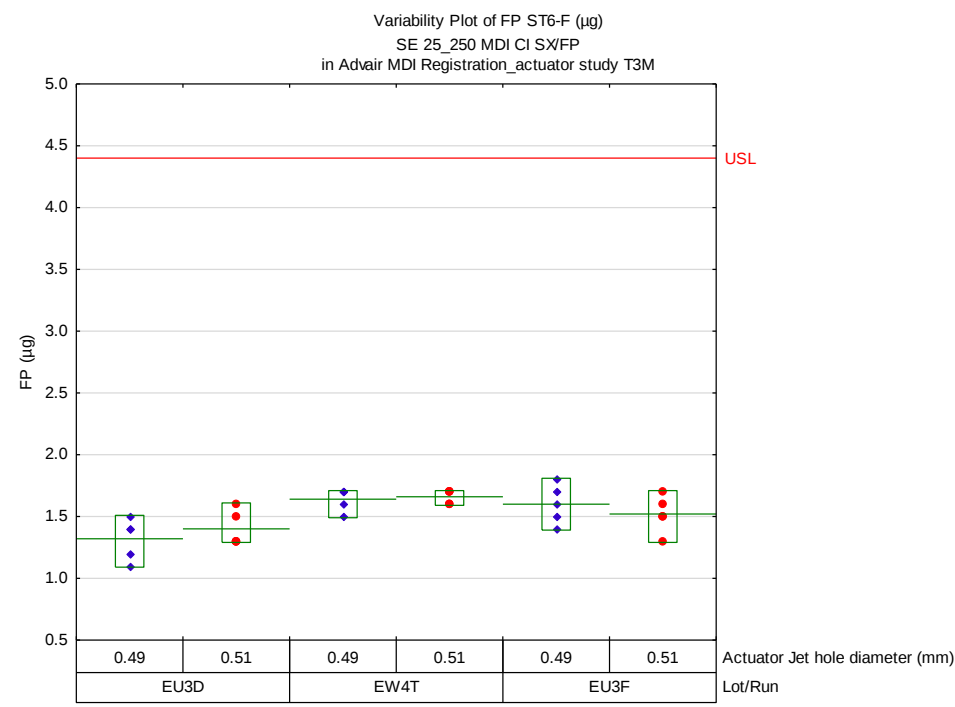


Graphique 99. Résultats CI pour le mass balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 μg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

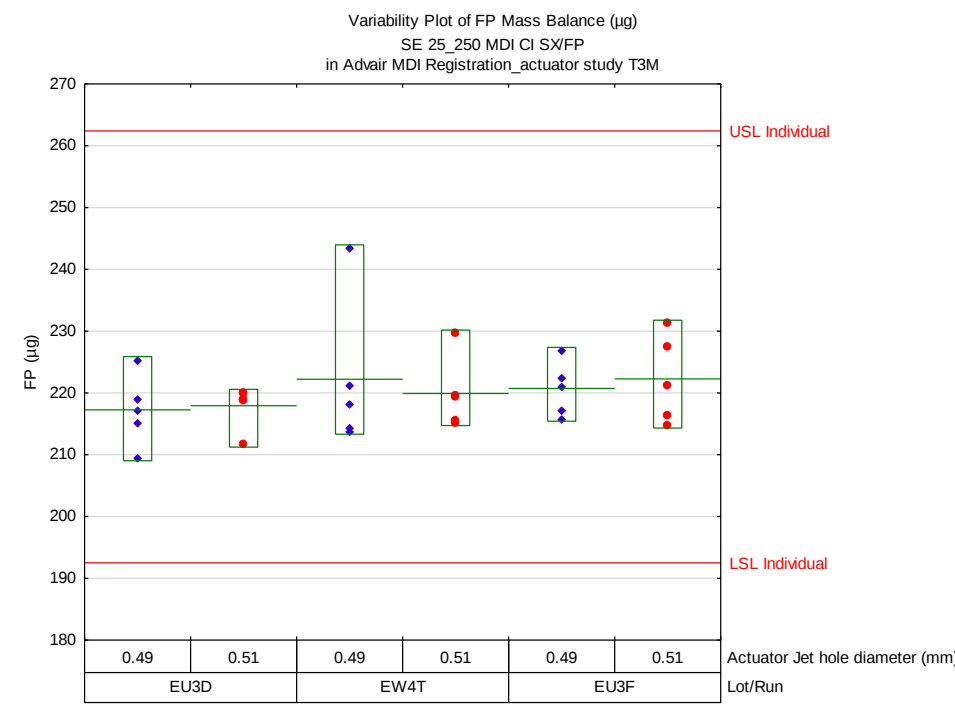
Annexe 16 : Résultats CI obtenus lors de l'étude de preuve de concept de l'impact applicateur pour Advair 21_230 µg



Graphique 100. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

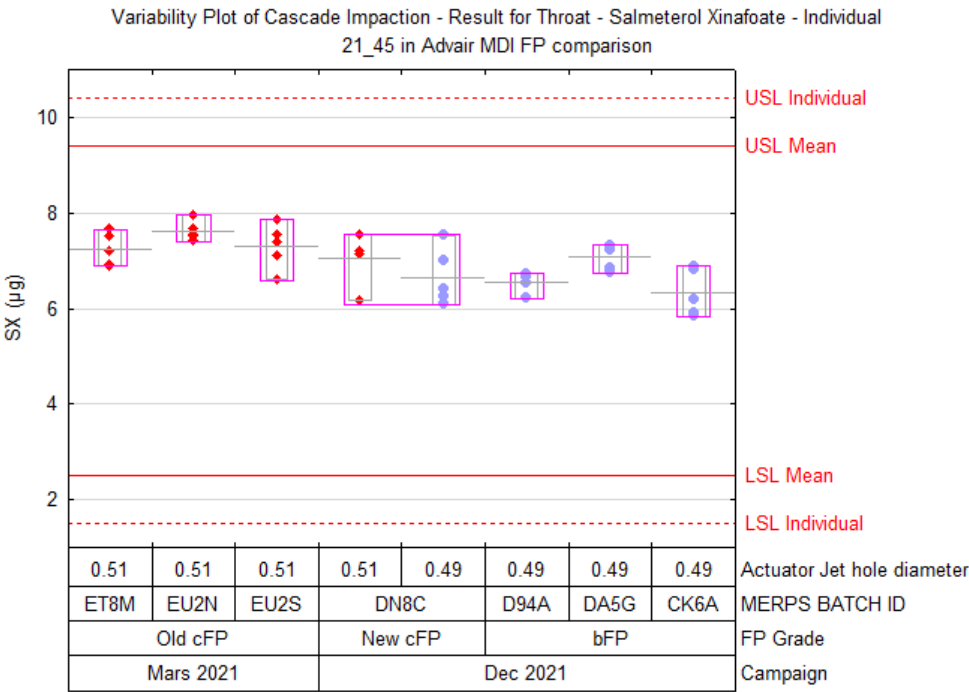


Graphique 101. Résultats CI pour les étages 6 à filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

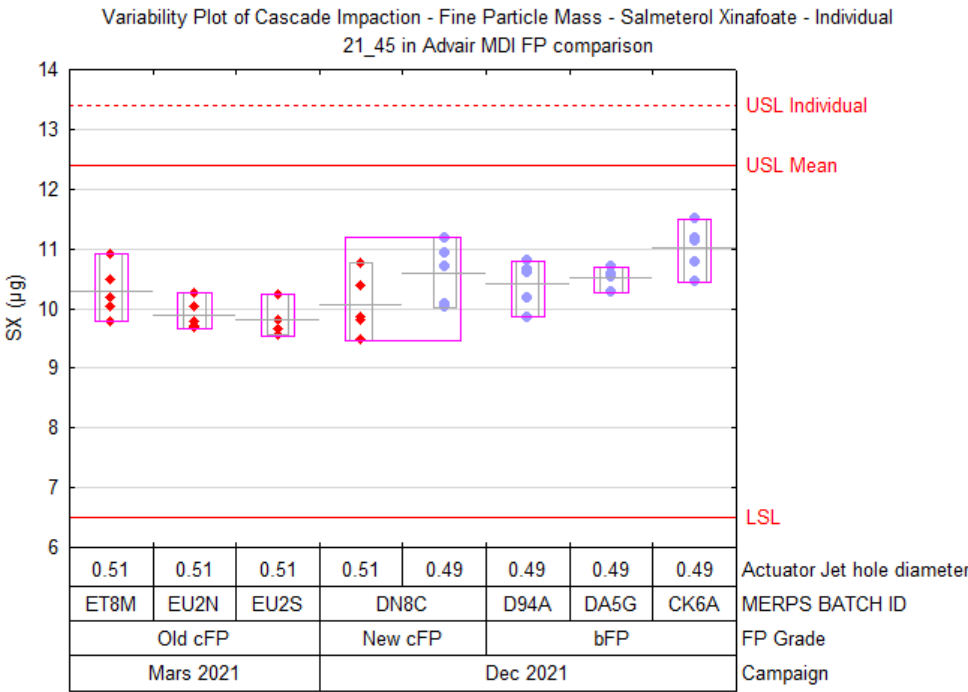


Graphique 102. Résultats CI pour le mass balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg à libération lors de l'étude de l'impact applicateur

Annexe 17 : Résultats cascades impaction obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21 45 µg

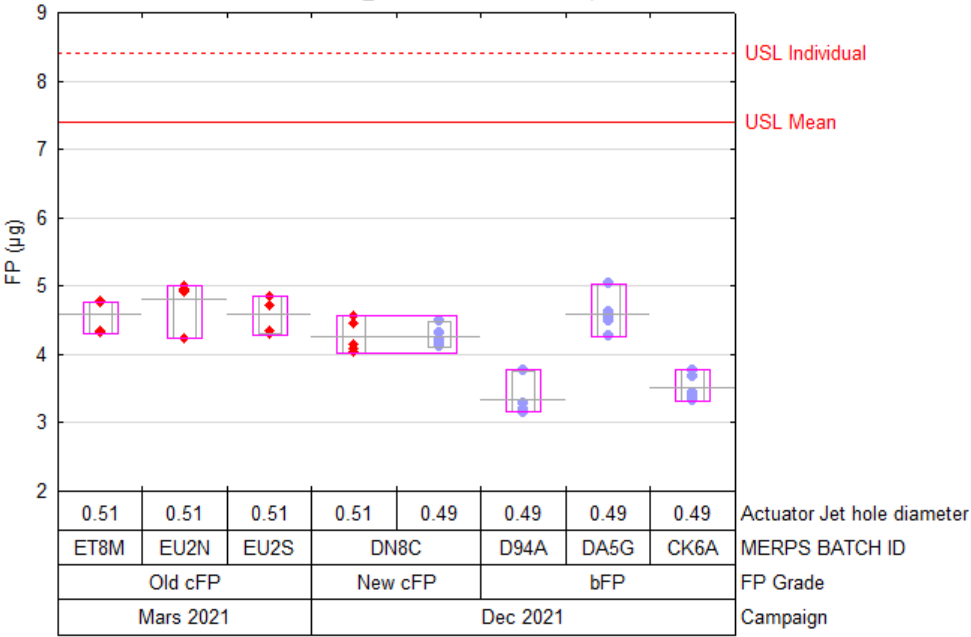


Graphique 103. Résultats CI pour la gorge, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP



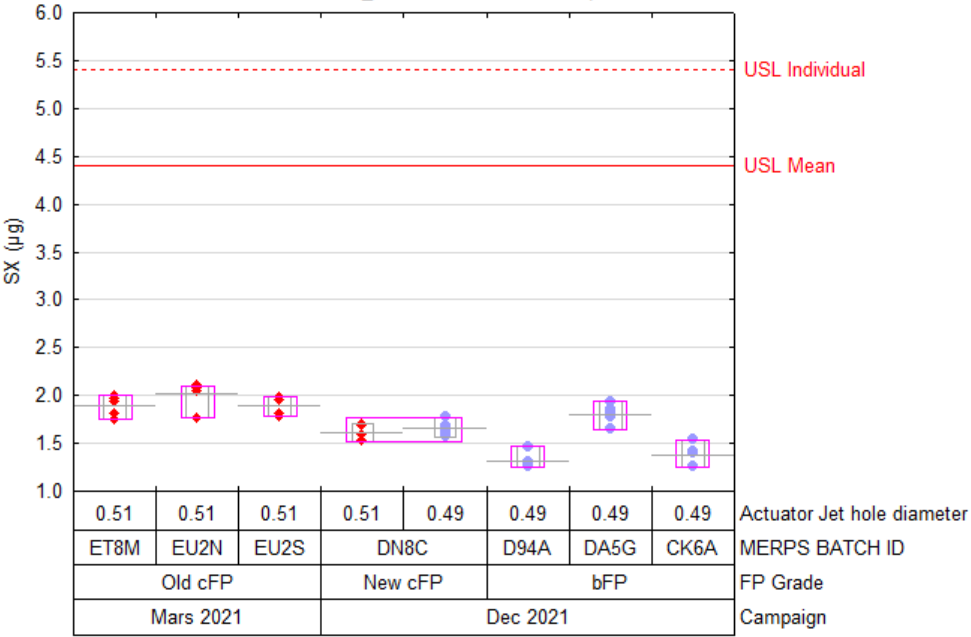
Graphique 104. Résultats CI pour les étages 3 à 5, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Variability Plot of Cascade Impaction - Sum of Stage 0, Stage 1 and Stage 2 - Fluticasone Propionate - Individual 21_45 in Advair MDI FP comparison



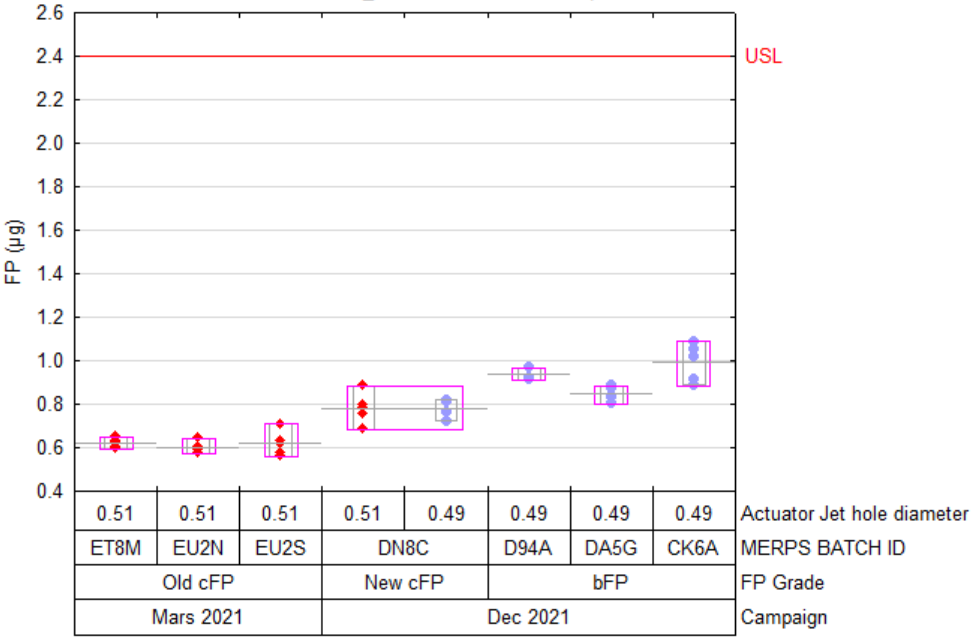
Graphique 105. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Variability Plot of Cascade Impaction - Sum of Stage 0, Stage 1 and Stage 2 - Salmeterol Xinafoate - Individual 21_45 in Advair MDI FP comparison



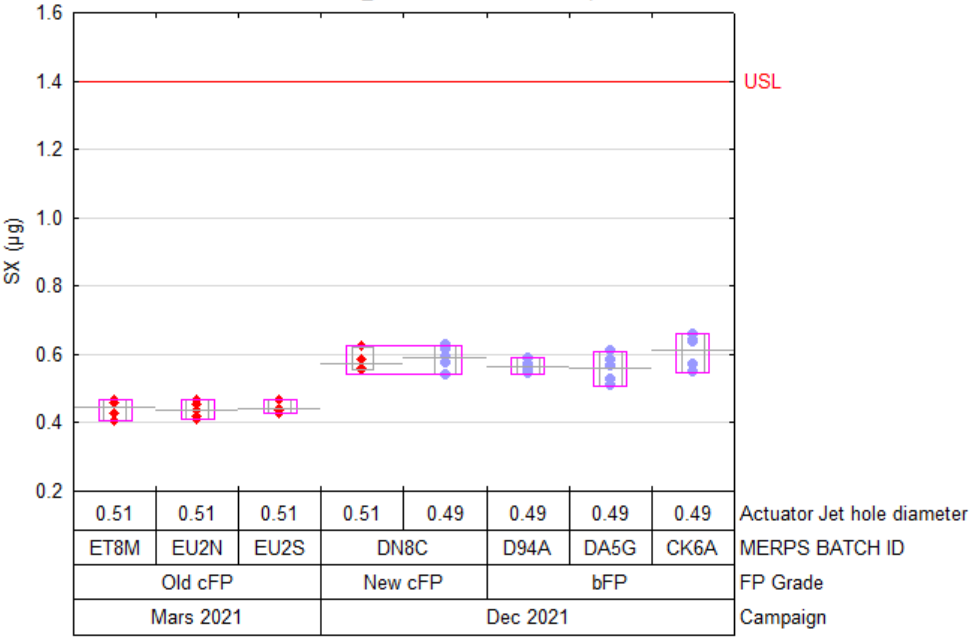
Graphique 106. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Variability Plot of Cascade Impaction - Sum of Stage 6, Stage 7 and Filter - Fluticasone Propionate - Individual 21_45 in Advair MDI FP comparison

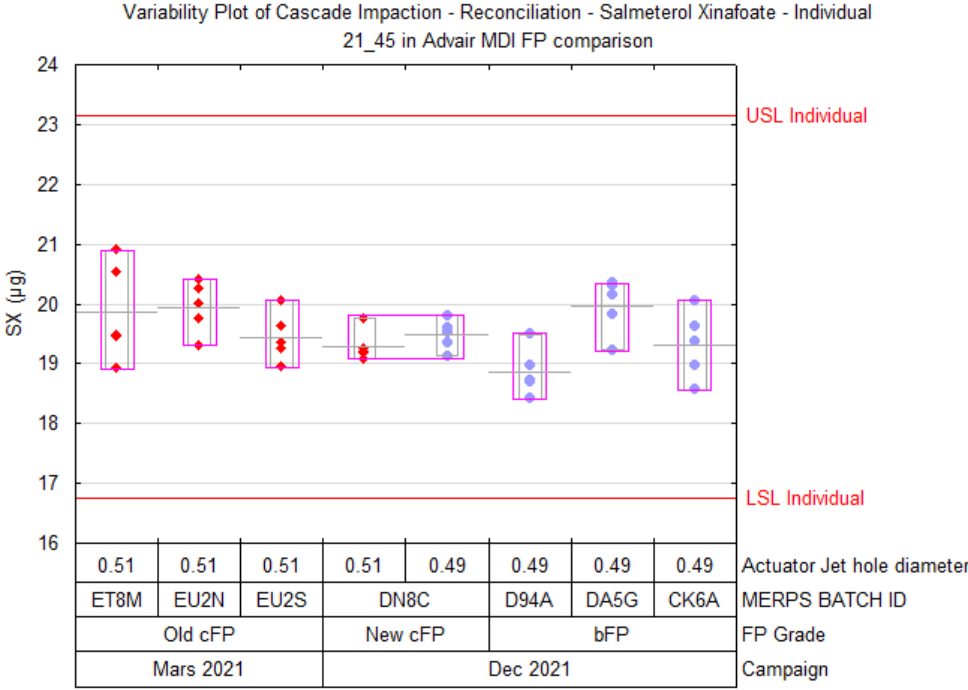
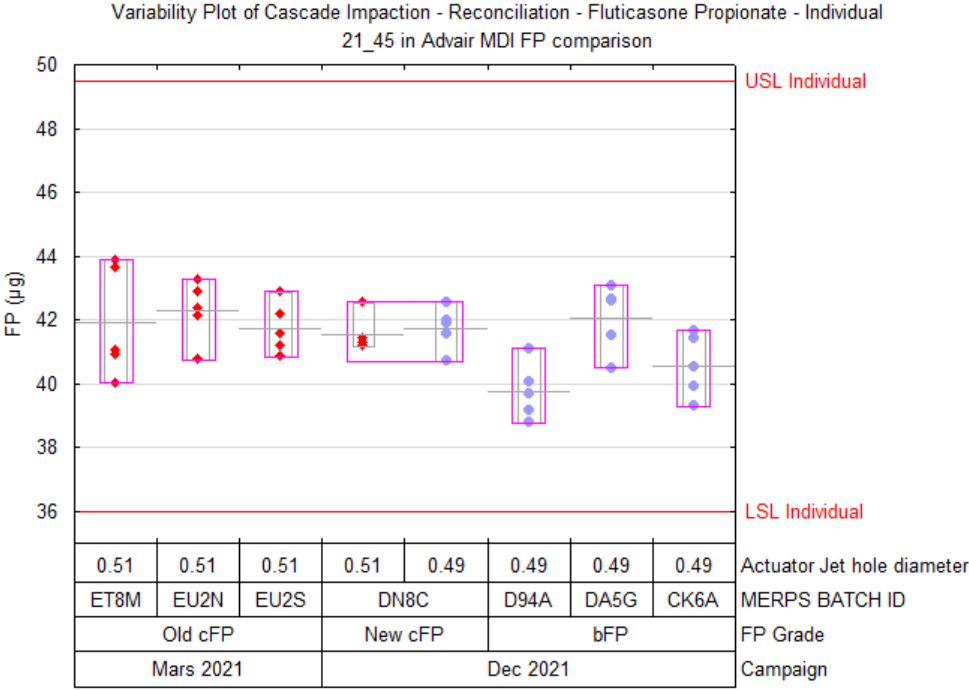


Graphique 107. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Variability Plot of Cascade Impaction - Sum of Stage 6, Stage 7 and Filter - Salmeterol Xinafoate - Individual 21_45 in Advair MDI FP comparison



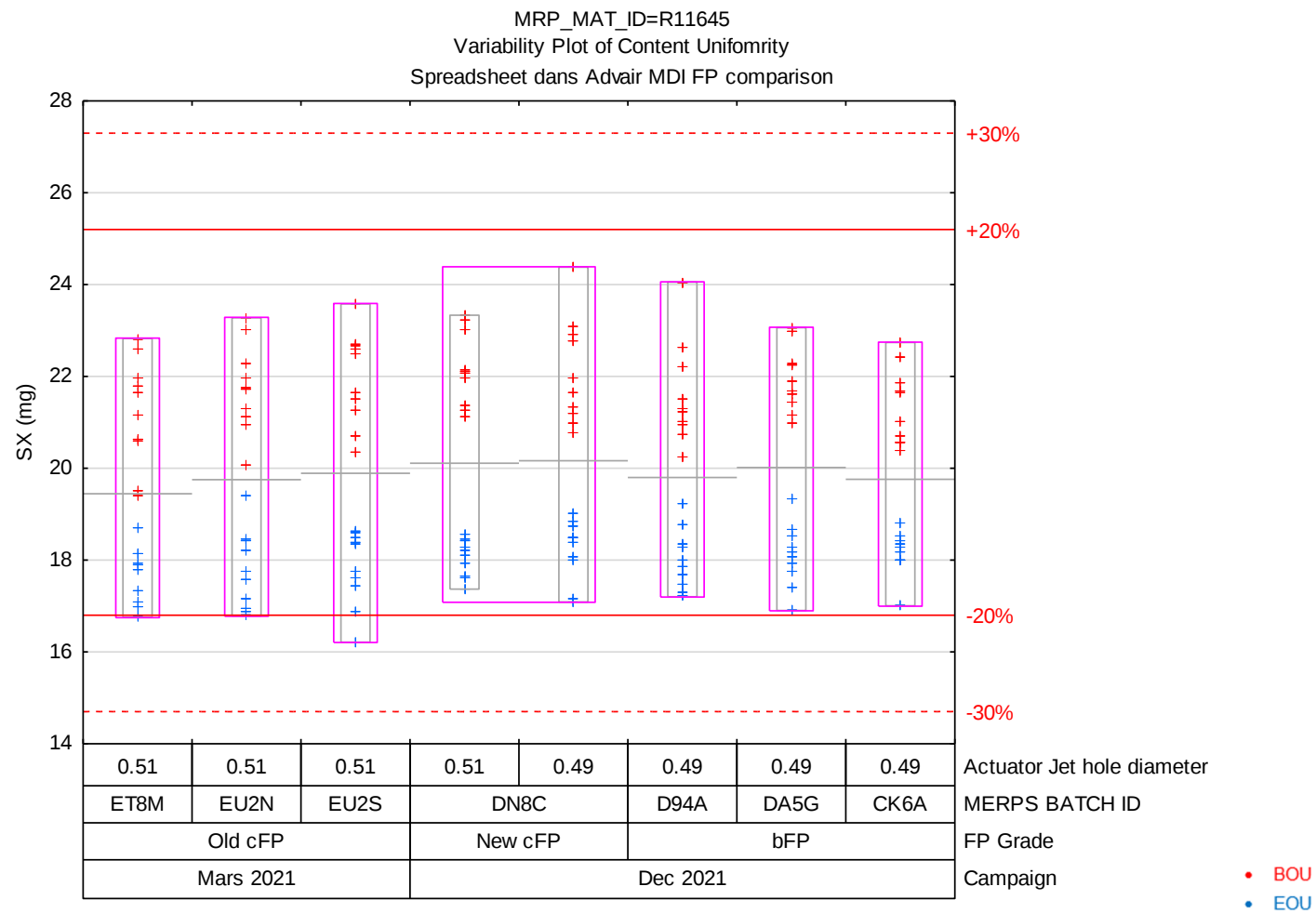
Graphique 108. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP



Graphique 109. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

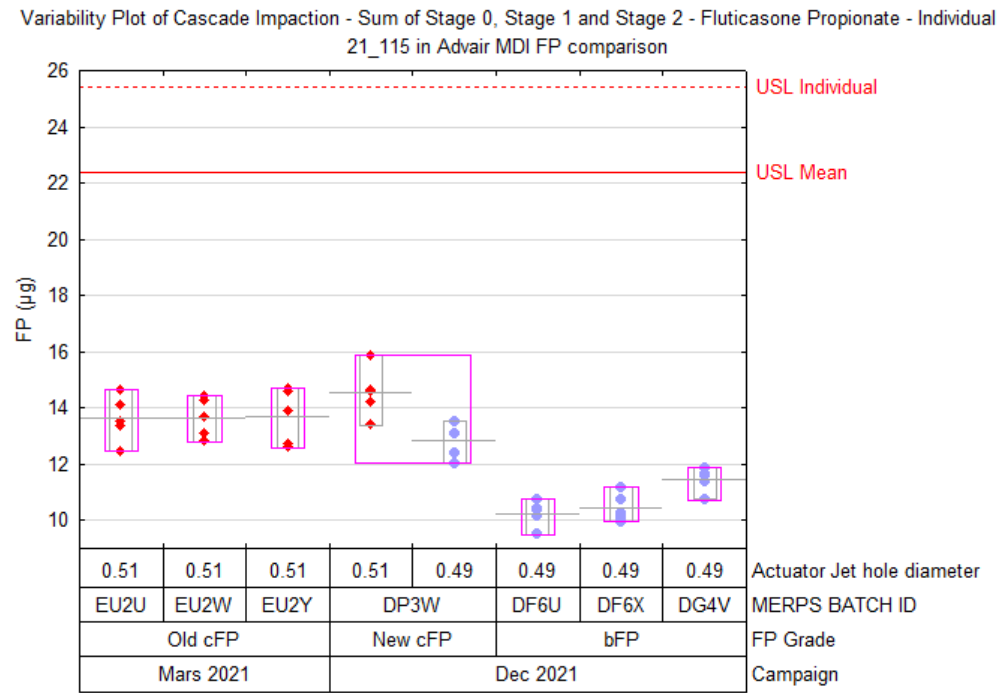
Graphique 110. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

Annexe 18 : Résultats DTU de la SX obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21 45 µg

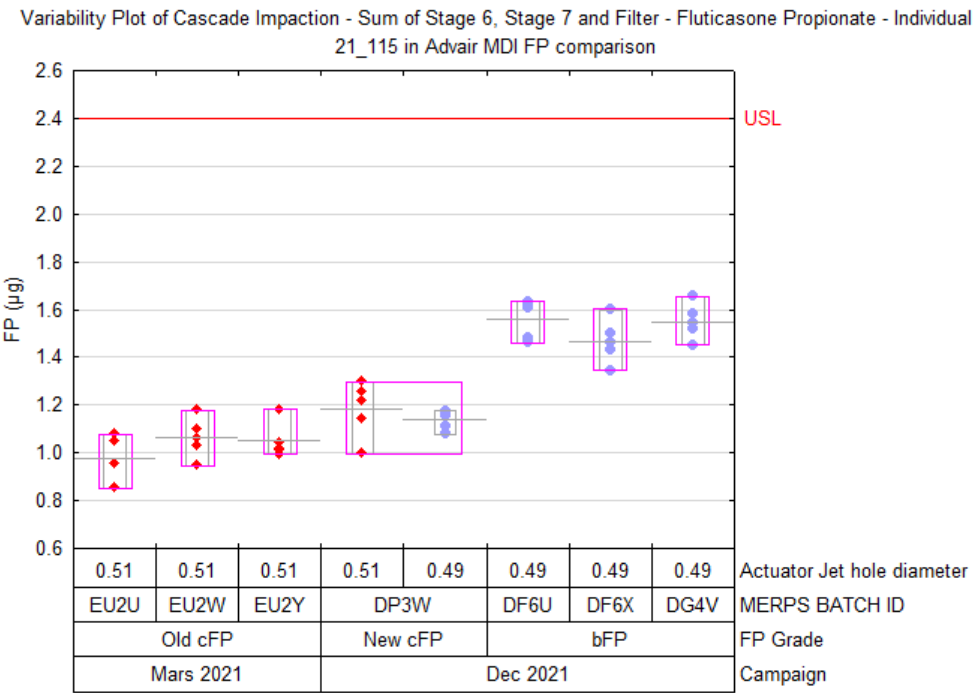


Graphique 111. Résultats Uniformité de teneur, individuels et moyens de la SX - Advair 21_45 µg pour l'étude grade et leadtime FP

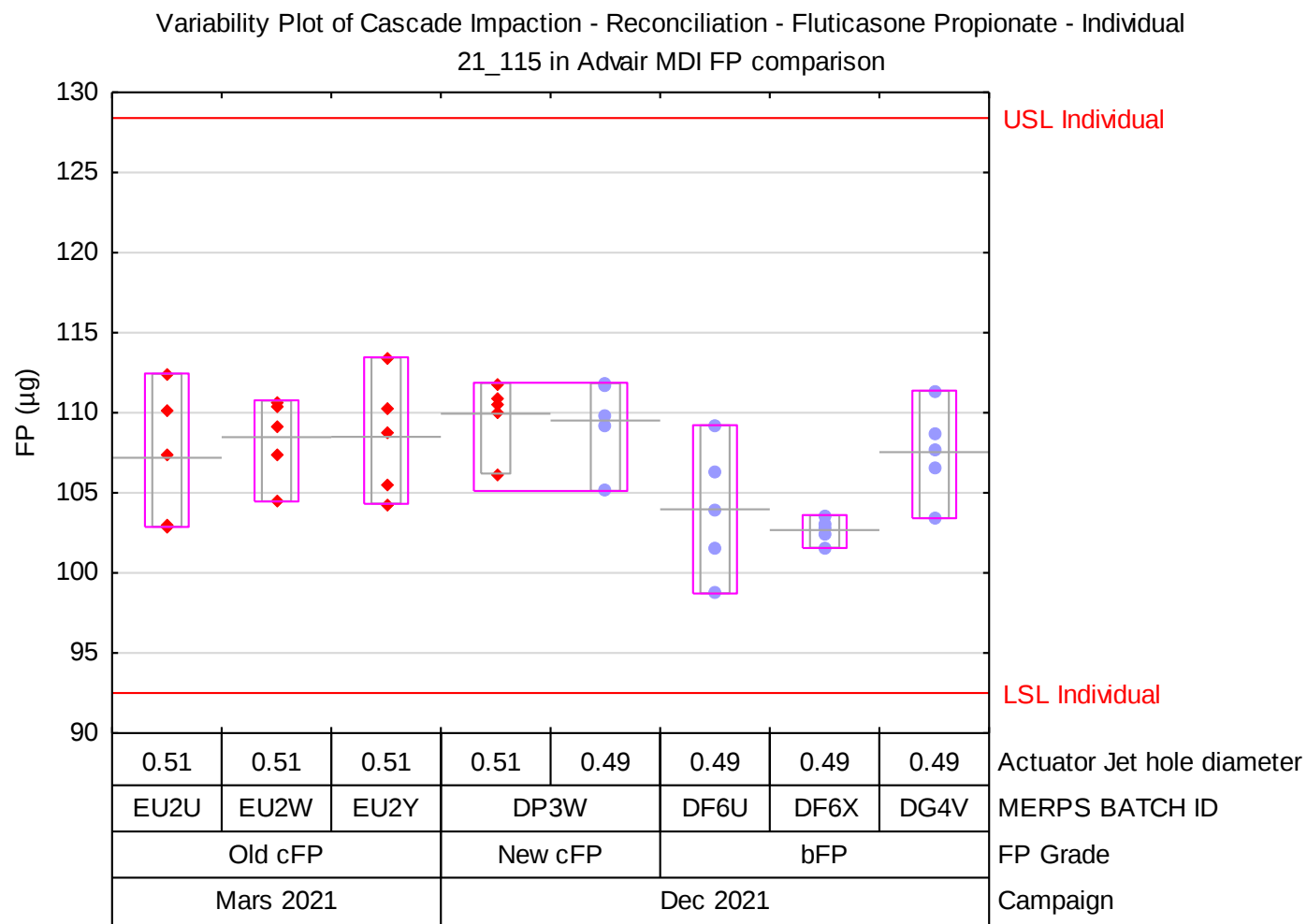
Annexe 19 : Résultats cascades impaction obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21 115 µg



Graphique 112. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg pour l'étude grade et leadtime FP

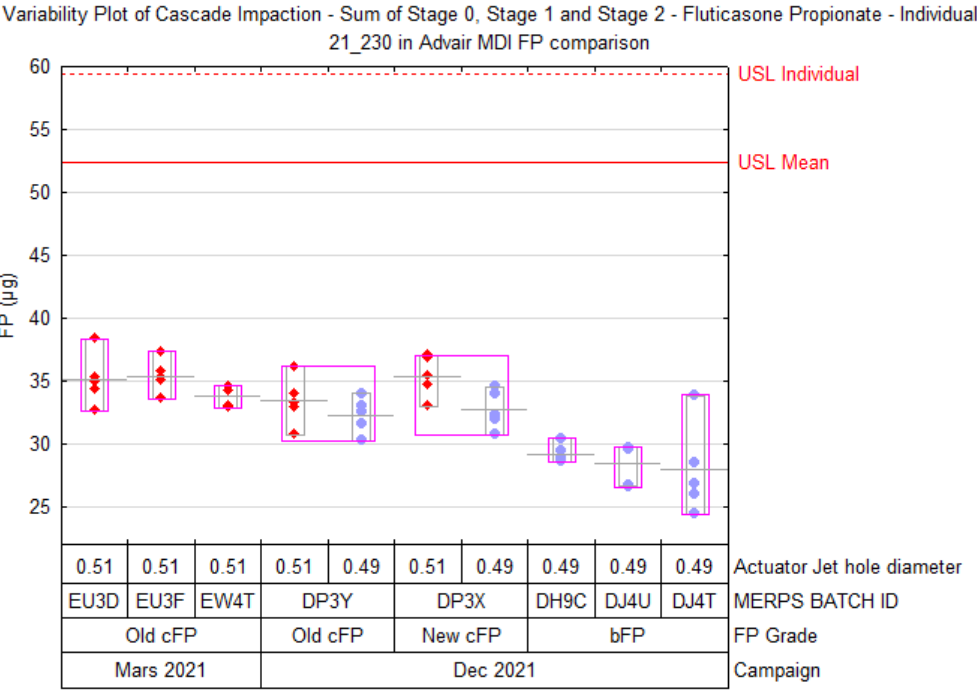


Graphique 113. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg pour l'étude grade et leadtime FP

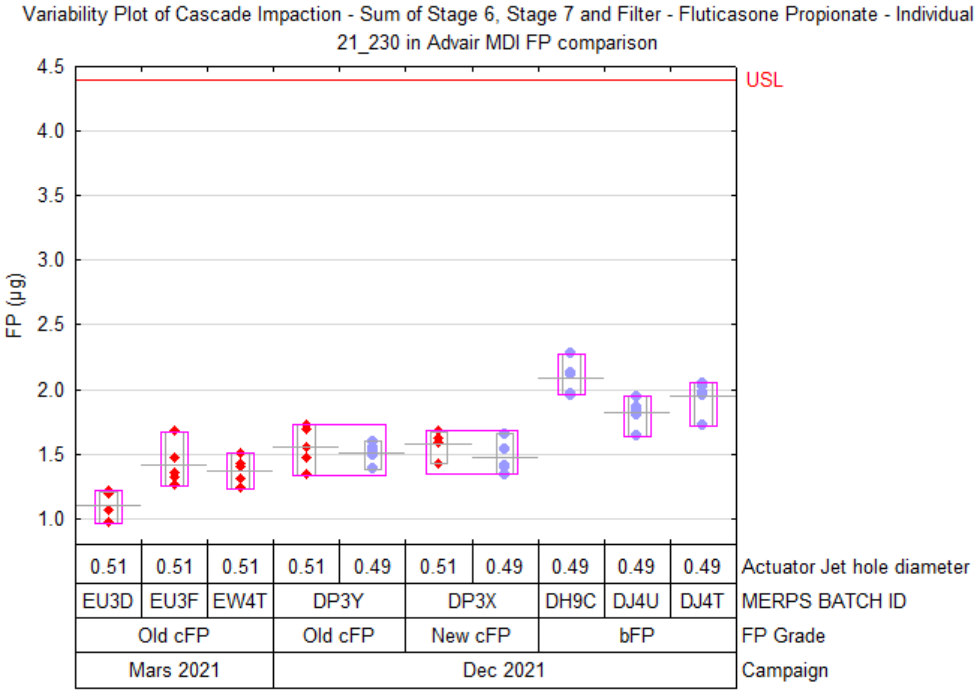


Graphique 114. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_115 µg pour l'étude grade et leadtime
FP

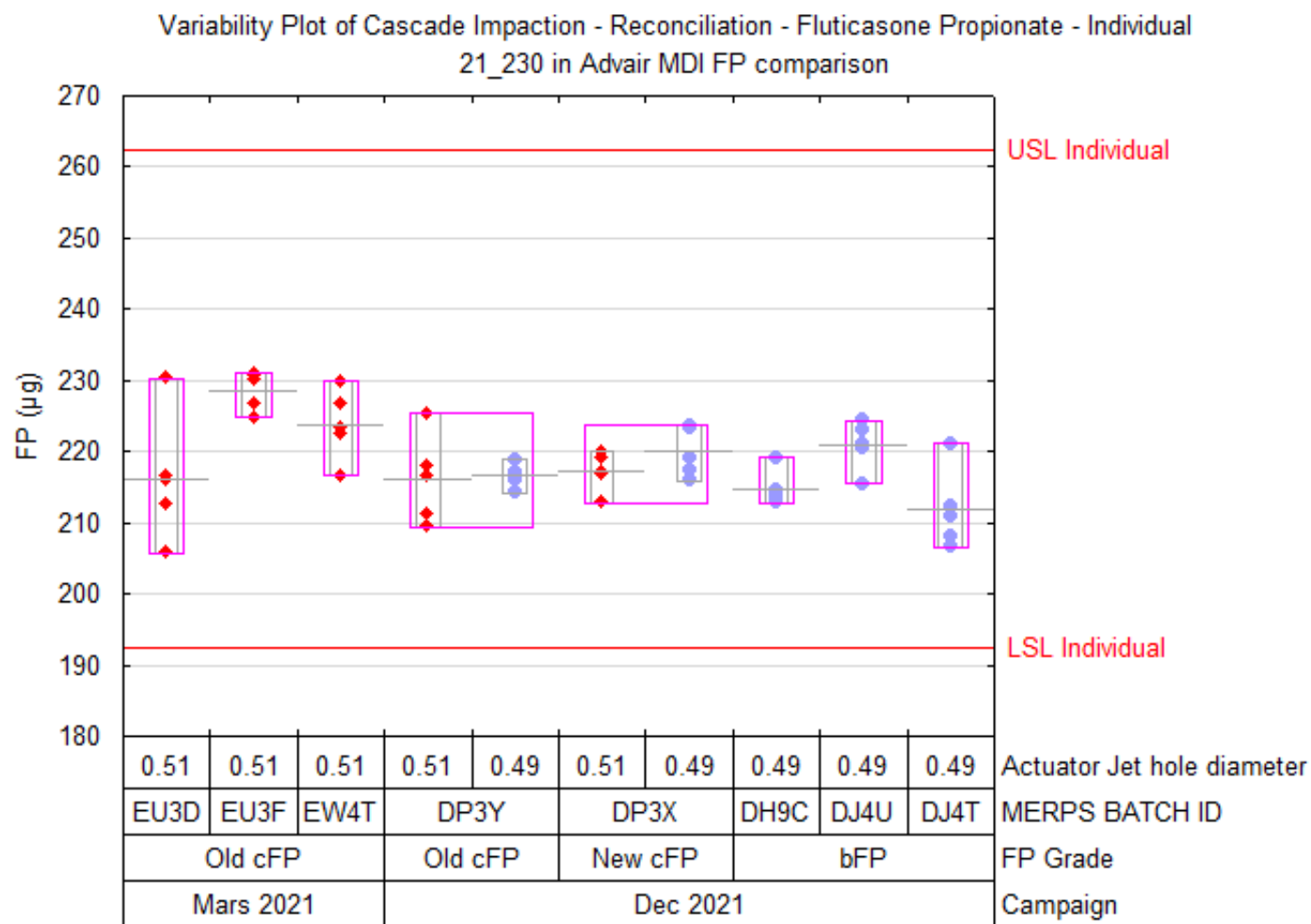
Annexe 20 : Résultats cascades impaction obtenus pour l'étude grade et leadtime FP pour Advair 21 230 µg



Graphique 115. Résultats CI pour les étages 0 à 2, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg pour l'étude grade et leadtime FP



Graphique 116. Résultats CI pour les étages 6 à Filtre, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg pour l'étude grade et leadtime FP



Graphique 117. Résultats CI pour la masse balance, individuels et moyens de la FP - Advair 21_230 µg pour l'étude grade et leadtime FP

N° d'identification :

TITRE

Transfert d'un nouveau médicament au sein d'une unité de production, enjeux et résultats obtenus : exemple du médicament Advair

Thèse soutenue le 12/05/2023

Par Flavian PIQUARD

VI. RESUME :

L'industrie pharmaceutique est un domaine où la concurrence est forte et nécessite une adaptation continue. La survie d'une entreprise va dépendre de sa capacité à améliorer ses procédés dans le temps. C'est pourquoi des changements sont nécessaires afin d'atteindre des standards plus élevés et rester compétitifs. Parmi les changements applicables, le transfert de la production d'un médicament aérosol du site de Zebulon (Etats-Unis) au site d'Evreux (France) a été réalisé.

Actuellement fabriqué sur le site de Zebulon, Advair® MDI est un médicament aérosol du groupe GSK, jumeau de Seretide® fabriqué sur le site d'Evreux. Son transfert a été associé à des changements au niveaux des principes actifs, du procédé de remplissage ainsi que des composants de ce médicament.

Les premiers lots d'enregistrement fabriqués avec de la fluticasone propionate, obtenue avec un procédé de synthèse continu, ont montré des résultats peu prometteurs après 6 mois de stabilité. Des études complémentaires sur le trou de jet de l'applicateur ainsi que sur la fluticasone propionate ont été réalisées afin d'enregistrer Advair® MDI sur le site d'Evreux.

MOTS CLES : Aérosol, Advair® MDI, Seretide®, Fluticasone propionate, étude de stabilité, applicateur

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Nicolas Leblond</u> <u>Arnaud Pallotta</u>	<u>GSK</u>	Expérimentale ☒
		Bibliographique ☐
		Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

Flavian Piquard

Thèse de Pharmacie - Faculté de Nancy

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12/05/2023

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

présenté par : PIQUARD Flavian.

Sujet : Transfert d'un nouveau médicament au sein d'une unité de production, enjeux et résultats obtenus : exemple du médicament Advair

Jury :

Président : Igor Clarot, Enseignant-chercheur.

Directeur : Nicolas Leblond, Référent produit aérosols, gsk evreux.

Co-directeur : Arnaud Pallotta, Enseignant-chercheur.

Juges :

Noemie Renaudeau, Délégué assurance qualité opérationnelle, gsk evreux.

Marine Potts - Salama, Référente produit aérosols, gsk evreux.

Vu,

Directeur de thèse : Nicolas Leblond,
visa de validation le 22/03/2023.Président de jury : Igor Clarot,
visa de validation le 11/04/2023.Référent des thèses d'exercice,
visa de validation le 11/04/2023.

Vu et approuvé,

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,**Pr. Raphaël DUVAL**

Vu,

La Présidente de l'Université de Lorraine,

Hélène BOULANGER

N° d'enregistrement : 12942 C