

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de Master Professionnel

En génie des procédés

Spécialité Pharmacie Industrielle

Thème

**Validation d'un procédé de fabrication d'une
forme sèche Flecatur® 100 mg**

Présenté par

BOUKEBIR ILHEM

REZKALLAH BOUCHRA ZINEB

Encadreur universitaire

DR.CHRIET.N

Année universitaire 2020 / 2021

REMERCIEMENTS

D'abord, nous remercions « Dieu », le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail pour le mener à terme.

A NOTRE PROMOTEUR DOCTEUR NABIL CHERIET

Nous sommes très honorées de vous avoir comme encadreur de notre étude. Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable, ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Docteur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à **MONSIEUR MAROUANE HASSANINE**, responsable de production à **HIKMA PHARMA** qui a été notre maître de stage pour nous avoir donné la chance d'effectuer ce stage au sein de l'unité et qui nous a accueilli, nous a fait confiance, nous a beaucoup aidé et nous a soutenu tout au long de ce parcours. Quels que soient les remerciements, ce ne sera jamais assez.*

*Nos plus sincères remerciements à **MONSIEUR FAYCEL ANDJECHAIRI** pour l'expérience enrichissante qu'il nous a transmise au cours de notre stage.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à Monsieur **BRAHIM EL KHALIL KHOURI**, qui n'a cessé de nous encourager et nous guider durant ce stage de projet de fin d'études ainsi que pour ses compétences, ses encouragements et ses qualités humaines qui nous ont permis de réaliser ce travail, sans oublier **MONSIEUR BILLEL BOUDIAF, ALI GAYA, SAMI DJAMAA.***

*A toute l'équipe de production et de laboratoire **HIKMA** Pour leurs aides, leurs patiences et le réconfort qui nous a toujours été réservé.*

*Un grand merci à Madame **HADJ ZIANE**, professeur à l'université Blida 1 et responsable de master Pharmacie industrielle de nous avoir aidée et soutenu dans ces deux années de master.*

Aux membres du jury pour avoir accepté de lire et de juger ce mémoire, veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

*Nous tenons à remercier **Dr. BOUDIAF AHLEM, Monsieur BENCHERCHALI AMINE, FRIDI NABIL et SEMMANI DJAMEL** pour tous leurs efforts qu'ils ont consentis tout au long de l'élaboration de ce modeste travail leur aide, encouragements et conseils.*

*Enfin, au terme de ces remerciements, on tient à remercier de manière sincère et spéciale, **nos parents, nos sœurs et frères, ainsi qu'à tous les membres de nos familles et tous nos amis** pour leur soutien surtout **AMEL, SAMEH et NOUR**.*

Résumé :

Le développement d'un médicament est un long processus multi-étapes, impliquant de nombreuses ressources, tant matérielles qu'humaines. Après conception et caractérisation du procédé de fabrication, ce dernier doit être validé : c'est la validation prospective, effectuée avant la commercialisation du produit. Son but est de démontrer que le procédé est capable de fournir avec reproductibilité des produits de qualité exigée, qu'il a été correctement développé et qu'il est sous contrôle pour la production de routine. La démarche de ce travail est d'établir un protocole de fabrication permettant d'obtenir un produit ayant les caractéristiques et la qualité requise. Le process de Flecalur® 100 mg comprimé sera considéré comme validé lorsque des résultats reproductibles et conformes aux spécifications seront obtenus sur 3 lots de taille industrielle.

Summary :

The drug development is a long multi steps process involving many resources, both material and human. After design and characterization of the manufacturing process, it must be validated: this is the prospective validation , carried out before marketing the product. Its purpose is to demonstrate that the process is capable of providing reproducible products with required quality, it has been properly developed and is under control for the routine production. The approach of this work is to establish a manufacturing protocol to obtain a product with the features and quality required. The process of Flecalur® 100 mg tablets is considered validated when reproducible results are obtained complying with specifications on 3 lots of industrial size.

ملخص:

إن تطوير الدواء هو عملية طويلة وخطوات متعددة تتضمن العديد من الموارد ، المادية والبشرية. بعد تصميم وتوصيف عملية التصنيع ، يجب التحقق من صحتها: التحقق المرتقب ، المكان قبل تسويق المنتج. والغرض منه هو إثبات أن العملية قادرة على توفير منتجات قابلة للتكرار بالجودة المطلوبة ، وقد تم تطويرها بشكل صحيح وهي تحت السيطرة للإنتاج الروتيني. يتمثل نهج هذا العمل في إنشاء بروتوكول تصنيع للحصول على منتج بالميزات والجودة المطلوبة. تعتبر عملية التحقق من صحتها عندما يتم استنساخها ويتم الحصول على نتائج مطابقة للمواصفات الموجودة Flecalur® 100mg على 3 قطع من الحجم الصناعي.

TABLE DES MATIERES

Liste de figure

Liste de tableaux

Liste d'abréviation

Introduction générale

Chapitre I : Système qualité pharmaceutique (contexte réglementaire)

I.1. L'assurance qualité	2
I.1.1. Définition de la qualité.....	2
I.1.2. L'assurance de la qualité	2
I.1.3. Maîtrise de la Qualité.....	2
I.2 .Validation et réglementation.....	3
I.2.1. Historique de la validation	3
I.2.2. L'intérêt de la validation	4
I.2.3. GMP Européennes	5
I.2.4. GMP Américaines.....	7
I.2.5. ICH.....	9

Chapitre II : validation des systèmes (process de fabrication)

II.1. Les types de validation.....	12
II.1.1. Validation prospective.....	12
II.1.2. Validation concomitante.....	13
II.1.3. Validation rétrospective.....	13
II.2. Maitrise des changements	14
II.3. La revue Qualité périodique.....	14
II.4. La revalidation.....	15
II.5. Les principaux documents en validation.....	16
II.5.1. Le Plan Directeur de Validation (PDV).....	16
II.5.2. Le protocole de validation.....	17
II.5.3. Le rapport de validation.....	18
II.6. Autres types de validation.....	18
II.6.1. Validation des méthodes analytiques.....	18
II.6.2. Validation des procédés de nettoyage.....	18
II.6.3. Validation des systèmes informatisés.....	19

Chapitre III : méthodologie de process de fabrication (cas d'un comprimé nus)

III.1. Comprimé.....	20
III.2. Association de principes actifs et d'excipients.....	22
III.2.1. Définition.....	22
III.2.2. Caractéristiques d'obtention d'un comprimé.....	23
III.3. Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange).....	24
III.3.1 Pesée.....	24
III.3.2 Tamisage.....	25
III.3.3 Calibrage.....	25
III.3.4 Mélange.....	25
III.4 Granulation.....	28
III.4.1 Granulation humide.....	29
III.4.2 granulation sèche.....	29
III.5. Compression.....	30
III.6. Contrôle de fabrication.....	32

Chapitre IV : étude de cas pratique matériels et méthodes

IV.1. Présentation de l'entreprise HIKMA.....	33
IV.2. Présentation du médicament générique Flecatur® 100mg comprimé.....	33
IV.3. Propriété de la substance active.....	34
IV.4. L'objectif de la validation du procédé de fabrication Flecatur® 100mg comprimé.....	34
IV.5. Référence des documents.....	35
IV.6. Responsabilités	35
IV.7. Matériel	35
IV.7.1. Matières premières et articles de conditionnement.....	35
IV.7.2. Equipement de fabrication.....	37
IV.7.3. Appareils de contrôle.....	37
IV.8. Méthodes.....	38
IV.8.1. Description du procédé de fabrication de Flecatur® 100mg comprimé.....	38
IV.8.2. Méthodes de contrôle.....	41
IV.8.2.1. Contrôles effectués au local control in process	41
IV.8.2.2. Contrôles effectués au laboratoire contrôle qualité.....	41
IV.8.3. Etude de stabilité.....	42

Chapitre V : résultats et discussion

V.1. Critères d'acceptation de la validation.....	44
---	----

V.2.Résultats et discussions.....	44
V.2.1.Spécification du Prémix.....	44
V.2.1.1.Aspect organoleptique.....	44
V.2.1.2.Humidité résiduelle.....	44
V.2.1.3.Le dosage.....	45
V.2.2.Spécification du mélange final.....	45
V.2.2.1.Aspect organoleptique.....	45
V.2.2.2.Humidité résiduelle.....	46
V.2.2.3.Le dosage.....	46
V.2.3. Spécification comprimés au cours de fabrication.....	46
V.2.4.Contrôles effectués dans l’atelier de fabrication (contrôles in process).....	47
V.2.4.1.Aspect des comprimés.....	47
V.2.4.2.La masse moyenne.....	47
V.2.4.3.Test de Friabilité.....	47
V.2.4.4.Test de dureté.....	48
V.2.4.5.Contrôle de l’épaisseur.....	48
V.2.4.6.Test de temps de désagrégation.....	49
V.2.5.Spécification du produit fini.....	49
V.3. Interprétation des résultats.....	51
V.3.1.Contrôle au cours de fabrication.....	51
V.3.2.Contrôle du produit fini.....	51
Conclusion	52

LISTE DES FIGURES

- **Figure I.1** : Les étapes du processus de validation
- **Figure I.2** : Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9
- **Figure III.1** : Différentes formes de comprimés
- **Figure III.2** : Procédés d'obtention d'un comprimé
- **Figure III.3** : Granulateur oscillant
- **Figure III.4** : Mélange par convection et diffusion.
- **Figure III.5** : Mélange binaire parfait (a) vs mélange binaire aléatoire (b)
- **Figure III.6** : Mélangeur à conteneur vs mélangeur en V
- **Figure III.7** : Mélangeur High Shear vs mélangeur Lödige
- **Figure III.8**: Principe d'un compacteur-granulateur
- **Figure III.9** : Principe de la compression (presse à comprimer rotative)
- **Figure IV.1** : structure moléculaire d'acétate de flécainide
- **Figure IV.2** : Logigramme du procédé de fabrication du Flecacur 100mg comprimés

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau IV.1:** Principaux propriétés chimique de l'Acétate de flécainide
- **Tableau IV.2:** Composition qualitative de Flecalur® 100mg
- **Tableau IV.3 :** Composition du conditionnement primaire et secondaire
- **Tableau IV.4 :** Les équipements de production
- **Tableau IV.5 :** appareils de contrôle et tests effectués
- **Tableau IV.6:** Etude de stabilité
- **Tableau V.1 :** Résultats de l'humidité résiduelle du prémix pour les 3 lots de validation.
- **Tableau V.2 :** Résultats de dosage du prémix pour les 03 lots de validation.
- **Tableau V.3 :** Résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation
- **Tableau V.4 :** Résultats de dosage du mélange final pour les 03 lots de validation.
- **Tableau V.5 :** Résultat de contrôle de masse moyenne sur les 3 lots de validation
- **Tableau V.6 :** Résultats de contrôle de friabilité des comprimés nus des 3 lots de validation.
- **Tableau V.7 :** Résultats de contrôle de dureté
- **Tableau V.8 :** Résultats de contrôle d'épaisseur des comprimés des 3 lots de validation
- **Tableau V.9:** Résultats de temps de désagrégation pour les 03 lots de validation.
- **Tableau V.10 :** spécification du produit fini

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Article de conditionnement
AFNOR	Association française de normalisation
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APR	Revue Annuel Produit
AV	Valeur d'acceptation
cGMP	(current) Good Manufacturing practices
CP	Comprimé
EXP	Expiration
FAB	Fabrication
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing practices
ICH	International Conference of harmonisation
IPC	In Process Control
IR	Infra Rouge
MP	Matière première
PA	Principe Actif
PDV	Plan Directeur de Validation
PROCESS	Procédé de Fabrication
PVC	Polyvinyl chloride
PVDC	Polyvinylidene chloride
RPM	Rotation par minute

R&D	Recherche et Développement
UHPLC	Chromatographie en Phase Liquide à Ultra Haute Performance
UV	Ultra-Violet

INTRODUCTION GENERALE

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ou Good Manufacturing Practices, constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques, par leurs autorités de tutelles, afin de s'assurer que la fabrication du médicament est réalisée dans les normes de qualité requise. Dans un secteur où rigueur et précision sont demandées, il convient, selon les BPF, de mettre en place un système qualité pharmaceutique adéquat pour répondre aux exigences des autorités de santé et aux besoins des patients. C'est à ce moment que la validation des procédés intervient. En effet, c'est un élément clé pour qu'un médicament soit commercialisé, puisqu'elle reflète la capacité d'un fabricant à maîtriser et contrôler toutes ses opérations de fabrication critiques, ainsi que leurs sources de variabilité. Elle repose sur de solides connaissances scientifiques, mais aussi sur la gestion des risques. Une validation réussie démontre donc que le médicament qui sera produit, sera de la qualité requise.

La validation est l'expression complète d'une séquence d'activités ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés, avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée. Les contrôles en cours de procédé et l'analyse à libération seuls ne sont pas suffisants pour assurer cette qualité, par conséquent tous les facteurs qui peuvent affecter la qualité du produit doivent être correctement conçus et démontrés pour fonctionner efficacement. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la capabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail réalisé au sein du laboratoire pharmaceutique **Hikma** de Staoueli. Notre objectif est de valider le procédé de fabrication de Flecatur[®] 100 mg comprimés développé en transposition d'échelle.

Ce travail présente le concept de la validation prospective d'un procédé de fabrication en industrie pharmaceutique en se basant sur l'analyse de chaque étape afin d'obtenir le statut validé et pouvoir enregistrer le médicament au niveau du ministère de la santé et le mettre sur le marché algérien.

CHAPITRE I : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (CONTEXTE REGLEMENTAIRE)

I.1. L'assurance qualité

I.1.1 Définition de la qualité

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

Cette définition fait référence aux « besoins exprimés » c'est-à-dire à la notion de satisfaction des besoins du client mais aussi aux « besoins implicites » correspondant à la conformité du produit ou du service.

I.1.2. L'assurance de la qualité

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, Individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide. [1]

I.1.3. Maîtrise de la Qualité

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences de qualité. Maîtriser la qualité, ce n'est autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues ; c'est maîtriser les activités qui concourent à la création du produit et leurs résultats ; c'est maîtriser le processus de création. [2]

Les 5M représentent les cinq paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus.

Les 5 questions à se poser sont les suivantes : [3]

- Le personnel (Main-d'œuvre) est-il compétent, formé?

- Les Matériaux sont-ils adaptés, entretenus?
- Les Méthodes de travail sont-elles définies, validées?
- Le Milieu (environnement de travail) est-il adapté?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes?

On voit bien que si des actions sont mises en œuvre pour maîtriser ces paramètres et que ces actions sont efficaces, le produit sera satisfaisant et que le contrôle sera là uniquement pour le vérifier. On anticipe, on ne subit plus.

I.2. Validation et réglementation

I.2.1. Historique de la validation

Avant 1960, les autorités de santé mondiale n'exigeaient pas la validation du procédé de fabrication d'un médicament. La seule voie que les autorités avaient pour vérifier la sécurité de ce dernier était de montrer des écarts ou des défauts sur le produit fini.

L'exigence réglementaire de la validation a commencé à voir le jour suites aux événements tragique de la thalidomide sur les nouveaux nés, pris pendant la grossesse de leurs mères, et depuis 1962 les laboratoires sont tenus à démontrer la sécurité, l'efficacité et diffuser clairement les avantages et les risques de leurs produits, ces événements ont mené à l'évaluation des procédés de fabrication. [4]

Les premiers règlements GMP, basés en grande partie sur les directives de contrôle industriels de l'Association des Fabricants Pharmaceutiques, ont alors été publiés et sont devenus effectifs en 1963, ce qui a pu donner pour la première fois la possibilité aux autorités de refuser l'approbation d'un nouveau produit si son procédé de fabrication fait défaut ou est incapable de garantir la sécurité et l'efficacité du médicament.

Avec l'apparition de nouveaux événements indésirables qui ont eu de sérieuses répercussions sur la santé des patients, l'attention de la FDA s'est refocalisée sur l'inspection des procédés de fabrication. En 1978 un programme de Conformité d'Inspections de Processus de Médicament fut lancé en se focalisant sur le contrôle des lots fabriqués.

Des inspections complètes de procédés ont commencé d'être appliquée régulièrement par la FDA grâce à la directive de 1987, des principes généraux de validation de procédé, après seulement deux ans, la première édition du guide européen a vu le jour et remplaça toutes les directives nationales européennes.

En septembre 2001, l'Annexe 15 du Guide européen GMP (intitulée « Qualification et Validation ») (Commission Européenne, 2001) et la « *Note for Guidance on Process Validation* » (The Européen Agence for the Evaluation of Médicinal Products, 2001) ont été présentées.

Successivement intitulé agence du médicament puis, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a évalué les couts de la validation entre 1.2% et 7.8% des couts totaux du département qualité.

L'Affsaps commença à donner des instructions particulièrement détaillées afin de minimiser le nombre des procédés insuffisamment validés, récemment en 2012.

Actuellement, la validation de procédé de fabrication est bien acceptée et considérée comme une partie de la gestion de qualité. Elle a de nombreux avantages aussi bien pour les fabricants que pour les patients, l'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées.

I.2.2. L'intérêt de la validation

La validation, d'une manière générale, peut se définir comme la preuve documentée que le procédé, mis en œuvre dans des conditions opératoires précises et définies, permet d'obtenir de façon efficace, régulière et reproductible, un produit conforme à des spécifications préalables et décrites notamment dans les dossiers d'enregistrement.

Différentes raisons poussent les industriels à réaliser la validation de leurs procédés de fabrication. Tout d'abord, la validation est une exigence réglementaire et une étape indispensable dans le cycle de vie des médicaments. En effet, dans l'industrie pharmaceutique, elle fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : « en vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer, en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. »

De part la complexité potentielle de la composition ou des procédés de fabrication des médicaments, des tests à libération effectués uniquement sur le produit fini ne seraient pas suffisants et ne permettraient pas d'assurer convenablement leur qualité. De ce fait, la validation des procédés va permettre de concevoir et de construire la qualité, la sûreté et l'efficacité au sein même du produit. [5]

Chaque étape du procédé de fabrication va être contrôlée afin de s'assurer que le produit fini possèdera toutes les caractéristiques requises pour l'efficacité du traitement et la sécurité du patient. Par conséquent, cela signifie non seulement que le produit doit répondre aux spécifications définies, mais aussi qu'il doit être fabriqué en suivant rigoureusement les méthodes décrites, et en suivant les mêmes conditions opératoires à chaque fois.

De plus, la validation est vue comme une démarche de progrès qui, grâce à une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet de diminuer les coûts de production. En effet, pour les fabricants, la validation va permettre de :

- Mieux comprendre le procédé, réduisant ainsi les risques d'incidents lors de la production
- Réduire les défauts (moins de retraitements)
- Alléger les contrôles en cours de production et en fin de fabrication Tout ceci participant ainsi à la réduction des coûts.
- Fournir l'assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinis
- Augmentation de la productivité

I.2.3. GMP Européennes

Les GMP européennes sont des normes de qualité définies par l'Union Européenne, en vue de garantir une production et un contrôle cohérent des médicaments, conformément aux normes de qualité applicables à l'usage auquel ils sont destinés. [6]

Par ailleurs, dans le cadre d'une exigence réglementaire et de qualité, les fabricants industriels sont dans l'obligation de se conformer aux exigences GMP, tant pour la fabrication des médicaments, que pour l'utilisation de principes actifs fabriqués aussi selon les GMP.

Le secteur pharmaceutique doit se conformer au guide des BPF publié au Bulletin Officiel n°2009/9 bis (AFSSAPS, 2009), mais les BPF ne sont pas censés freiner le développement de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par le guide des BPF.

Le guide des BPF est constitué de 9 chapitres généraux et de 20 Lignes Directrices particulières. Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et dans la Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation ».

a. Guide BPF : chapitre 5 « Production » [7]

Dans cette phase, 4 recommandations font référence à la validation :

- « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication, elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés ».
- « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise ».
- « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus ».
- « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés ».

Ces recommandations concernent les différentes approches de la validation d'un procédé de fabrication devant se faire lors de tout changement apporté aux procédés de fabrication, paramètres opératoires de l'équipement, aux matériaux qui peuvent avoir une incidence sur la qualité du produit fini ou sur la reproductibilité du procédé, et se résument dans trois points essentiels :

- 1- Les études de validation doivent être menées conformément à des procédures définies.
- 2- Tout changement dans la formule de fabrication doit aboutir systématiquement à un produit de qualité requise, et toute modification dans le processus de fabrication doit être validé.
- 3- Des validations critiques doivent être périodiquement réalisées sur les procédés et les procédures afin de confirmer la qualité du produit.

b. Guide BPF : La ligne directive 15

Cette annexe décrit les principes généraux de la qualification et de la validation. Elle rappelle que les industriels doivent démontrer leur maîtrise des aspects critiques des opérations spécifiques, et que la qualité du produit est constante quel que soit le changement apporté sur un procédé de fabrication ou un équipement : « En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. » [7]

Cette annexe décrit la documentation à mettre en œuvre pour toute planification de validation, et donne les définitions des validations existantes (prospective, rétrospective, concomitante, revalidation...). Elle précise l'utilité d'effectuer une analyse de risque visant à évaluer et caractériser les paramètres critiques d'un procédé ou équipement : « Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »

Enfin, toute validation doit être effectuée sur des équipements qualifiés, avec des méthodes analytiques validées et du personnel formé. Une évaluation régulière de l'état de qualification ou validation doit être effectuée pour vérifier leur bon fonctionnement ou déroulement :

22. « Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée. »

23. « Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement. »

I.2.4. GMP Américaines

Comme en Europe les Etats unis ont conçu un programme similaire aux bonnes pratiques de fabrications européennes intitulées : « Code of Federal Regulations, Titre 21, partie 211, contenant 11 chapitres », les règlements de cette partie contiennent les bonnes pratiques de fabrication courant minimum pour la préparation de produits pharmaceutiques pour l'administration aux êtres humains ou les animaux.

Ainsi ces chapitres décrivent qu'il doit y avoir une unité de contrôle de la qualité qui a la responsabilité et l'autorité d'approuver ou rejeter tous les composants, les contenants de produits de la drogue, des fermetures, des matériaux en cours de fabrication, les matériaux d'emballage, l'étiquetage et les produits pharmaceutiques, et le pouvoir d'examiner les dossiers de production pour assurer qu'aucune erreur ont eu lieu ou, si des erreurs se sont produites, qu'elles ont été entièrement étudiées. Le contrôle de la qualité est responsable d'approuver ou de rejeter les produits pharmaceutiques fabriqués, transformés, emballés ou détenus sous contrat par une autre société. Néanmoins ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé.

Ainsi en août 2002 la FDA a annoncé une nouvelle initiative importante nommé « Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century », afin d'améliorer et de moderniser la réglementation de la fabrication pharmaceutique et la qualité du produit et d'apporter une mise au point du 21^{ème} siècle à cette responsabilité cruciale et avait comme objectif d'encourager l'adoption de nouvelles technologies dans la fabrication pharmaceutique, aussi bien que la mise en œuvre de la gestion des risques et des outils et concepts du système qualité. [8]

Cette directive mise-à-jour précise la définition de la validation du procédé de fabrication (Food and Drug Administration, 2009) comme étant la collection et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé jusqu'à l'étape de production, qui établit la preuve scientifique que le procédé est capable de délivrer des produits de qualité, ainsi que les conditions de Qualité, sécurité, et efficacité ont été conçus ou construits dans le produit. En insistant que la qualité du produit ne peut être assurée uniquement sur le contrôle du produit fini, chaque étape du procédé devant être contrôlée pour garantir les caractéristiques et les attributs qualité du produit.

Aux fins de cette orientation La validation du procédé implique une série d'activités qui se déroulent au cours du cycle de vie du produit et processus. Ce guide décrit les activités de validation de processus en trois phases :

- Phase 1 : Processus de conception : Le processus de fabrication commerciale est défini au cours de cette étape basée sur les connaissances acquises par le développement et les activités de l'échelle.

- Phase 2 : Processus de qualification : Au cours de cette étape, la conception processus est évaluée pour déterminer si le procédé est capable de fabrication commerciale reproductible.
- Phase 3 : Vérification en continue du processus : l'assurance en cours est acquise au cours de la production de routine que le processus reste dans un état de contrôle. Ce guide décrit les activités typiques de chaque étape, mais dans la pratique, certaines activités peuvent se produire en plusieurs étapes.

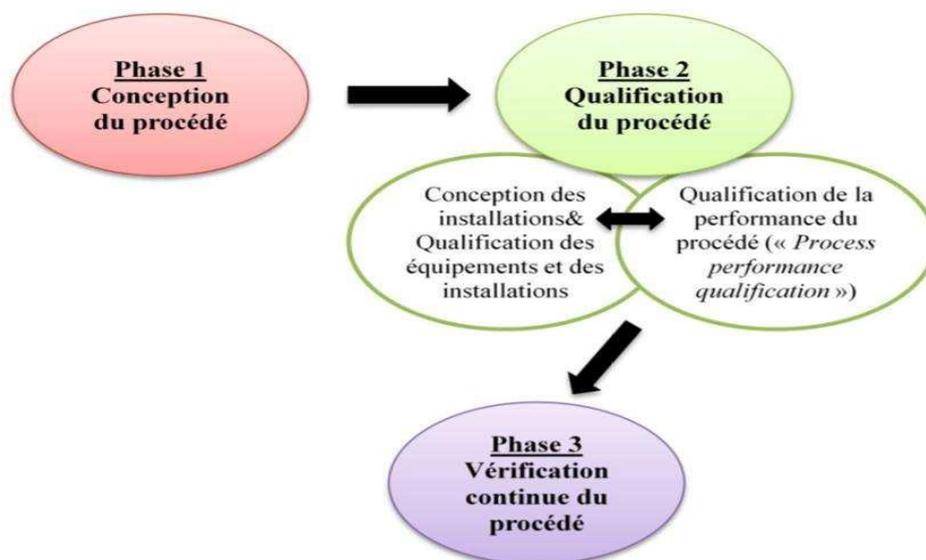


Figure I.1 : Les phases du processus de validation [9]

I.2.5. ICH

En 1990, les autorités de santé américaines, européennes et japonaises, ainsi que des laboratoires pharmaceutiques de ces 3 régions, créent ensemble l'ICH : un Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain.

L'objectif de cette organisation est de constituer un forum de discussions constructives entre plusieurs parties, afin de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial pour garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe possible en ressources. [10]

Via le travail de groupes d'experts, les « Expert Working Groups », l'objectif d'harmonisation repose sur l'établissement de directives, qui vont concerner 4 grands domaines :

- Q = Qualité
- S = Sécurité
- E = Efficacité
- M = Multidisciplinaires (où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans la rédaction de lignes directrices qui ne sont pas relatifs à une seule des catégories précédentes).

Pour la partie Qualité, les lignes directrices vont alors porter la référence suivante :

« ICH Q » suivie du numéro de la directive. Il existe actuellement 12 lignes directrices ICH pour cette partie.

Dans le cadre d'une validation de procédé pharmaceutique d'une forme orale solide, plusieurs directives vont revêtir une importance particulière :

- ICH Q7 : « Good Manufacturing Practice », correspondant aux bonnes pratiques de fabrication des API, les matières donnant leurs effets aux médicaments.
- ICH Q8 : « Pharmaceutical Development », qui encadre le développement de produit fini. Cette directive apporte la notion de « Quality by Design », qui est présentée dans ces guides comme une approche systématique du développement d'un médicament, permettant d'optimiser la qualité des produits et de leurs procédés de fabrication, en se basant sur des connaissances scientifiques.
- ICH Q9: « Quality Risk Management ». Le management du risqué qualité requiert l'évaluation du risque basée sur une étude scientifique, documentée, pluridisciplinaire, et dont l'objectif terminal est la sécurité du patient. Chaque risque doit être évalué selon 3 paramètres : détectabilité, gravité et occurrence. Des actions de minimisation du risque doivent être entreprises afin de limiter le risque pour le patient. Le management du risque pourrait être résumé selon la figure I.2.

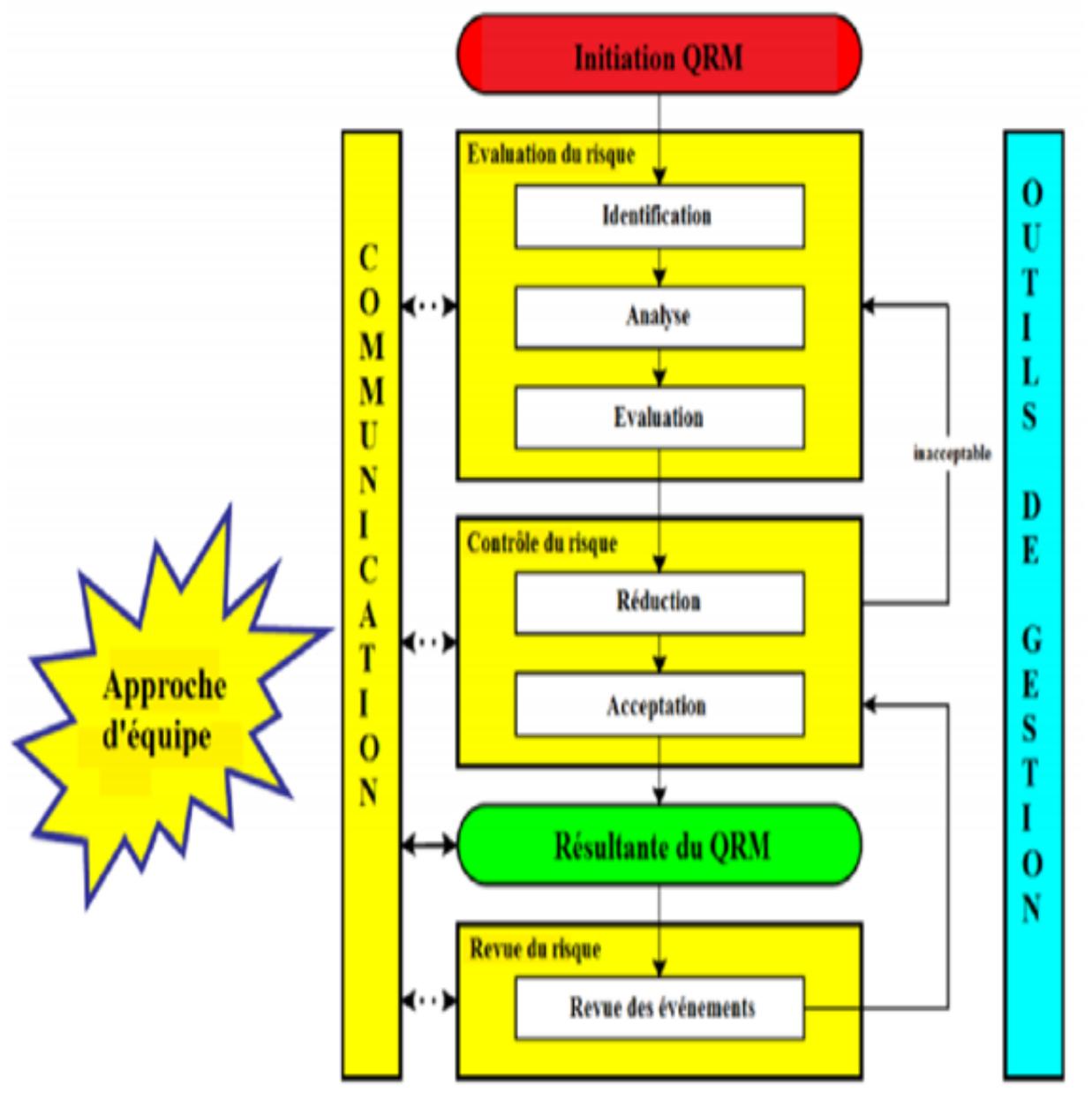


Figure I.2: Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9 [11]

CHAPITRE II : VALIDATION DES SYSTEME (PROCESS DE FABRICATION)

II.1. Les types de validation [12]

La mise à jour des Bonnes Pratiques de Fabrication en août 2017 a apporté des modifications à la considération du processus de validation.

Historiquement, trois approches coexistaient pour la validation d'un procédé en fonction d'où elle se situait par rapport à la production et en fonction du type de produit.

II.1.1. Validation prospective

La validation prospective est la validation traditionnelle. C'est la validation qui est encore la plus utilisée actuellement.

Cette validation est effectuée avant la production de routine de produits commercialisables ; mais dans les conditions de routine, pour confirmer la reproductibilité.

Le nombre de lots fabriqués doit reposer sur des principes de gestion du risque qualité et permettre l'obtention de suffisamment de données pour l'évaluation. Néanmoins, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs, fabriqués dans des conditions de routine, puisse constituer une validation du procédé. Il n'est pas exclu qu'un exercice initial de validation, réalisé à partir de trois lots, puisse être complété par les données d'autres lots lors d'un complément de validation, correspondant à une vérification en continu du procédé.

L'approche prospective est une approche scientifique, qui doit être planifiée à l'avance et englobée diverses exigences :

- Détermination des spécifications des matières premières et du produit fini
- Détermination des spécifications du process
- Détermination des méthodes d'analyse et des plans d'échantillonnage
- Constitution des dossiers de lots (fabrication + conditionnement) et des protocoles de validation
- Détermination des contrôles applicables aux équipements utilisés en production ou dans le cadre d'analyse de produits.

- Taille identique entre les lots industriels et les lots de validation

La preuve documentaire de cette validation est essentielle aux yeux des autorités de santé pour démontrer la bonne efficacité de l'exercice. C'est également une preuve d'assurance de la qualité du produit. En effet, lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché.

II.1.2. Validation concomitante

La validation concomitante (ou validation simultanée) est une validation réalisée en parallèle de la production de routine de produits commercialisables. Elle n'est autorisée qu'à titre exceptionnel et doit être justifiée.

Elle peut être justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, comme par exemple dans le cadre de maladies orphelines ou pour lesquelles il n'existe pas de traitements substitutifs. L'exercice de validation est alors exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation.

Ce processus fournit une garantie pour le lot à l'étude, car de nombreux tests sont réalisés dessus, mais aucune réelle garantie ne peut être donnée sur la qualité d'un lot à l'autre et sur la reproductibilité du process de fabrication.

II.1.3. Validation rétrospective

Dans le cadre de la réforme du contrôle des médicaments menés par Xavier Bertrand [19], l'Afssaps a évolué pour donner naissance à l'ANSM.

Avant que les autorités françaises de santé n'évoluent sous leur forme actuelle, l'Afssaps avait défini au sein des BPF éditées en 2009 [20], que la validation rétrospective, n'était acceptable que pour des procédés bien établis et ne s'appliquait pas dans les cas où « de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements. »

La validation de tels procédés doit se baser sur des données historiques. Les étapes de la validation rétrospective consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données, en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.

Toutefois, la validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable [21].

II.2. La maîtrise des changements [13]

Le statut validé d'un procédé est obtenu suite à la réalisation de plusieurs lots de validation selon des paramètres et des spécifications bien définis dans un protocole, et à l'analyse de la conformité des résultats. Toute modification apportée à des équipements, systèmes, méthodes, etc., peut changer les conditions opératoires et influencer sur la qualité du produit. Tout changement réalisé après la validation initiale doit donc être contrôlé.

La maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des secteurs concernés examinent les changements proposés. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un changement est proposé.

Ces procédures doivent comprendre la planification et la soumission d'une proposition de changement avec sa justification. Il faudra évaluer les répercussions possibles sur la performance du procédé et sur le produit, ainsi que le risque qui pourrait y être associé, et déterminer la nécessité de procéder à une revalidation ou non selon l'importance du changement. Une analyse de risque peut être conduite pour aider à l'évaluation de l'impact du changement sur le procédé validé.

La finalité d'un système de maîtrise des changements est de veiller à ce que toutes les modifications signalées ou demandées soient examinées, documentées et autorisées par l'Assurance Qualité de façon satisfaisante.

II.3. La revue Qualité périodique [5]

La revue annuelle des produits (APR) ou revue qualité périodique représente le bilan de tous les événements survenus pour un produit fini ayant une autorisation de mise sur le marché et s'intègre dans le cycle développement / validation / maîtrise des changements. C'est une revue régulière, périodique, concernant tous les médicaments commercialisés par une industrie pharmaceutique. Tout au long des différentes étapes de fabrication et au cours d'une période déterminée.

Cette revue doit être conduite avec l'objectif de :

- Vérifier la conformité et la robustesse des procédés de production.
- Contrôle des spécifications des matières premières et du produit fini.

- Mettre en évidence les dérives.
- Identifier les mesures correctives ou préventives à mettre en œuvre, ainsi que les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire en vue d'améliorer la qualité du produit. A chaque début d'année, un programme d'APR est établi par l'assurance qualité en tenant compte des résultats de la revue précédente. Les produits, les lots impactés par la revue et la date d'établissement seront fixés dans le programme.

Tout process validé doit faire l'objet d'une évaluation périodique, qui doit être documentée, elle permet de vérifier que le process reste conforme à la validation initiale et qu'aucun changement majeur ne remet en cause sa validation. Cette évaluation s'effectue lors de la revue annuelle produit qui est réalisée à une fréquence déterminée basée sur le volume des lots de produits finis fabriqués.

II.4. La revalidation [14]

La revalidation est le renouvellement de la validation du process en vue de démontrer que les changements introduits dans le process et/ou équipements, conformément aux procédures de maîtrise des changements, ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du process et la qualité du produit.

Il existe deux catégories principales de revalidation :

- La revalidation lorsqu'il y a eu un changement du process.
- La revalidation périodique à intervalles réguliers

Les procédures d'assurance de la qualité doivent établir les conditions sous lesquelles une revalidation est nécessaire. Celles-ci peuvent être basées sur les données obtenues durant la L'étendue de la revalidation dépendra de la nature des changements et de son impact sur les divers aspects de la production ayant été validés antérieurement.

Les changements pouvant justifiés une nouvelle validation sont les suivants :

- Changement qualitatif ou quantitatif de la formule.
- Changement d'origine ou de qualité de la MP.
- Changement de la taille de lot.
- Changement d'équipement de fabrication.
- Changement des paramètres du process.

II.5. Les principaux documents en validation

II.5.1. Le Plan Directeur de Validation (PDV)

Le Plan Directeur de Validation, encore appelé « *Validation Master Plan* », est un document qui explique la démarche générale de validation de l'entreprise et présente les différentes approches qu'elle entend utiliser pour établir la performance des procédés. Le PDV permet de planifier et d'avoir une vue d'ensemble de toutes les activités de validation et de définir clairement les éléments clefs du programme de validation. Il doit comprendre aussi bien les validations prospectives, rétrospectives ou concomitantes, que les revalidations.

Le PDV doit être approuvé par la direction de l'entreprise.

Selon les BPF, un plan directeur de validation doit inclure au minimum :

1-La politique de validation

2-La structure organisationnelle des activités de validation :

- Description des responsabilités du personnel concernant la préparation, la vérification et l'approbation des protocoles et rapports, la réalisation des validations, la réalisation des formations relatives à la validation, etc...

3-Le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider :

- Résumé et compilation de toutes les activités de validation en précisant l'approche de validation utilisée (prospective, concomitante, rétrospective), les activités de revalidation, le statut actuel et le plan pour l'avenir en précisant l'intervalle maximal entre chaque revalidation.

4-Le format de la documentation :

- Description du format à utiliser pour les protocoles et les rapports de validation.

5-La planification et programmation :

- Réalisation d'un calendrier regroupant les différents projets de validation. Il peut être regroupé avec le relevé des activités de validation indiqué ci-dessus.
- Réalisation d'une estimation des ressources nécessaires concernant le personnel, les équipements et autres besoins spécifiques pour accomplir la validation.

6-La maîtrise des changements :

- Engagement de l'entreprise à contrôler les changements critiques ou mineurs impactant les matériaux, installations, équipements, systèmes, produits ou procédés.

7-La référence aux documents existants et requis :

- Le PDV présente différents intérêts. Tout d'abord, il offre une vue d'ensemble de toutes les validations à réaliser et de ce fait aide au respect des délais et des coûts. Ensuite, les différentes personnes impliquées dans les validations peuvent prendre connaissance de leurs responsabilités et de leurs missions. Pour les inspecteurs, le PDV favorise la compréhension de l'approche de l'entreprise ainsi que la mise en œuvre des activités de validation. [15]

II.5.2 Le protocole de validation

La rédaction d'un protocole de validation est une exigence réglementaire qui va spécifier la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite. Il décrit l'ensemble des opérations à réaliser, les tests à effectuer et les critères d'acceptation.

Il doit se baser sur le Plan Directeur de Validation.

Un protocole de validation doit contenir au minimum les éléments suivants :

- L'objectif et le contenu de la validation.
- Les responsabilités concernant l'exécution, la réalisation des analyses, l'approbation, etc...
- La description du procédé de fabrication.
- L'identification des lots et la justification du nombre de lots réalisés.
- L'identification des équipements et des installations utilisées.
- L'identification des matières premières utilisées.
- Les paramètres critiques du procédé et les critères d'acceptation.
- Les IPC à réaliser et leurs spécifications.
- Le plan de prélèvement.
- Les méthodes d'essais analytiques utilisées.

- Les études de stabilité devant être réalisées.
- La conclusion statuant sur le déroulement de la validation.

II.5.3. Le rapport de validation

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les résultats et commentaires obtenus concernant la fabrication proprement dite, les In-Process Controls (IPC), les tests réalisés sur le produit fini. Pour une meilleure compréhension, les différentes données pourront être présentées sous formes de graphiques ou encore de tableaux. Ces résultats sont ensuite évalués et analysés en les comparant aux limites et critères d'acceptation définis dans le protocole.

Le rapport doit également comporter toutes les modifications et les déviations rencontrées durant la réalisation des lots de validation, incluant leurs investigations, leur conclusion et les actions correctives et préventives prises. Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées au rapport. Les dossiers de lots pourront également être joints à ce rapport. Enfin, une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation sera rédigée. Elle prendra en compte tous les résultats et constatations précédemment évalués.[15]

II.6. Autres types de validation

II.6.1. Validation des méthodes analytiques [16]

L'analyse du produit et des caractéristiques du procédé fait partie intégrante de l'exercice de validation. Des analyses et contrôles appropriés sont alors requis pour démontrer l'efficacité et la répétabilité du procédé. Il est donc nécessaire d'avoir pleinement confiance dans les résultats fournis, ce qui est assuré par la validation des méthodes analytiques.

Cette validation a pour objectif d'avoir une méthode juste (sans biais) et de connaître sa fidélité (répétabilité). Elle repose sur la vérification de plusieurs critères qui sont la spécificité, la linéarité, l'exactitude, la fidélité, l'intervalle de validité, la limite de détection, la limite de quantification et la robustesse.

II.6.2. Validation des procédés de nettoyage [17]

Les produits pharmaceutiques et les substances actives peuvent être contaminés par d'autres produits, des agents nettoyants, des microorganismes ou d'autres matériaux (par exemple des particules en suspension dans l'air, des poussières, des lubrifiants, des matières premières, des intermédiaires). Dans de nombreux cas, le même équipement peut être utilisé pour traiter différents produits. Pour éviter toute contamination croisée sur le lot suivant, des procédures de nettoyage appropriées sont donc essentielles.

Il est fortement recommandé d'avoir validé les procédures de nettoyage avant l'exercice de validation du procédé puisque celles-ci ont un impact sur la qualité du produit fabriqué.

De plus, si ces procédures ont été mal conçues, les résultats analytiques risquent d'être biaisés à cause d'une contamination possible des échantillons qui ont été prélevés sur l'équipement.

Comme toute validation, les procédures de nettoyage doivent être réalisées un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque et doivent répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée.

II.6.3. Validation des systèmes informatisés

La validation des systèmes informatisés est une étape incontournable à l'ensemble des systèmes intervenant dans le processus de recherche, de production et de distribution ayant un impact direct ou indirect sur la qualité des produits de l'industrie pharmaceutique.

Les BPF définissent un système informatisé comme étant « Un système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport soit de contrôle automatique » [18]

Les BPF indiquent également que « Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs, et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments.

La validation doit être considérée comme une partie intégrante de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique »

La documentation doit être générée, revue et approuvée. Elle doit refléter avec précision toute la vie du système et son état de validation.

CHAPITRE III : METHODOLOGIE DE PROCESS DE FABRICATION

(CAS D'UN COMPRIME NUS)

II.1. Comprimé

Un comprimé est une préparation solide contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, obtenue par agglomération d'un volume constant de particules, par compression ou par tout autre procédé approprié tel que l'extrusion ou le moulage. [22]

Outre les substances actives, les comprimés contiennent généralement plusieurs excipients : diluants, liants, désagrégeant, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants, aromatisants, ou encore des composés pouvant modifier la libération de la substance active.

Un comprimé se compose donc d'un ou plusieurs principes actifs, et de plusieurs excipients. Ces excipients sont ajoutés dans le but de permettre l'étape de compression, mais également en vue d'améliorer la conservation du produit, et d'améliorer ses propriétés organoleptiques ou pharmacocinétiques.

Quand ils sont administrés par voie orale, les comprimés sont destinés à être soit avalés, soit croqués, soit dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration. Certains doivent être gardés en bouche pour y libérer la substance active.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Sur ces comprimés, on peut trouver des barres de sécabilité, des barrettes de confort ou des gravures. [22]

La forme du comprimé, sa couleur et ses éventuelles gravures permettent son identification. Les barres de sécabilité permettent la prise du comprimé en plusieurs fois. La plupart de ces formes différentes sont répertoriées dans figure III.1



Figure III.1 : Différentes formes de comprimés [23]

Toutes ces variétés de formes de comprimés peuvent être obtenues grâce aux différentes géométries appliquées à la triplette « matrice – poinçon inférieur – poinçon supérieur », constituant l’outillage de compression. Les comprimés peuvent ainsi être « personnalisables », par leurs formes, leurs couleurs, ou leurs gravures ; ce qui permet de lutter contre d’éventuelles contaminations croisées ou inversions chez le patient.

Les comprimés présentent également l’avantage d’être faciles à prendre pour les patients, car ils sont souvent petits et solides. Corrélés à une voie d’administration orale relativement connue de tous, les comprimés permettent, en général, une bonne observance des traitements. [24]

Par sa forme sèche, le comprimé se conserve plus longtemps que les formes liquides. Par ailleurs, l’ajout de conservateur parmi les excipients, permet d’allonger la durée de vie du médicament.

- Comprimés nus :

Les comprimés nus, ou comprimés non enrobés, sont des préparations solides simplement constitués d'un mélange de poudre comprimée, sans ajout de couche d'enrobage. Les comprimés nus dont le délitement a lieu dans l'estomac, sont appelés « comprimés conventionnels ».

Les comprimés nus peuvent être simples ou multicouches.

III.2. Association de principes actifs et d'excipients

III.2.1. Définitions

Le principe actif (PA), ou substance active, est la molécule présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques, diagnostiques ou préventives. [25]

Les excipients sont des substances qui doivent être inertes vis-à-vis du PA. Ils influencent les propriétés du comprimé (comprimabilité, temps de désagrégation, friabilité, dureté, écoulement de la poudre, etc.) et facilitent les opérations industrielles. Ils jouent un rôle

Important dans la mise en forme pharmaceutique, la stabilité du médicament et sa diffusion dans l'organisme. [25]

Il existe de nombreux excipients différents et le choix des excipients utilisés se fera à l'issue de l'étape de développement dans le cycle de vie du produit. A noter que le procédé de fabrication d'un excipient peut avoir une influence sur ses propriétés. Ainsi, un même excipient fabriqué par deux fournisseurs différents peut présenter des comportements sensiblement différents.

Ces caractéristiques techniques particulières nécessitent que les excipients soient attentivement choisis et étudiés lors des étapes de R&D et de transfert industriel. L'impact sur la robustesse du procédé de fabrication nécessite donc, d'un point de vue réglementaire, que les excipients répondent aux spécifications des Pharmacopées, et notamment en termes de puretés.

On retrouve plusieurs classes d'excipients pouvant être utilisés dans les formes sèches :

- Les diluants
- Les liants
- Les agents de désagrégation

- Les lubrifiants
- Les autres adjuvants

III.2.2. Caractéristiques d'obtention d'un comprimé

Bien que le procédé de fabrication d'un comprimé soit simple, sa réalisation se révèle assez complexe. En effet, il ne suffit pas de placer la poudre à comprimer dans une matrice et d'y exercer une force de compression entre deux poinçons. La poudre à comprimer doit avoir des propriétés physiques et mécaniques particulières :

- La fluidité du mélange de la poudre est importante pour pouvoir assurer un remplissage précis et rapide de la matrice de compression.
- L'homogénéité de la granulométrie doit permettre d'éviter les risques de démélange. La composition doit être sensiblement la même dans chaque comprimé, notamment pour les substances actives.
- Le taux d'humidité du grain ou de la poudre à comprimer doit être contrôlé. Une poudre trop sèche diminuera la cohésion entre les particules, augmentant la friabilité du comprimé et son risque de repasser à l'état de poudre. Alors qu'une poudre ou un grain trop humide risque d'apporter des problématiques de collage avec l'outillage de compression.

L'utilisation de certaines matières est incompatible avec la mécanique de l'opération de compression. En effet, la compression génère une émission d'énergie sous forme de chaleur, rendant impossible l'utilisation de matières premières thermosensibles. Les matières abrasives sont également contre-indiquées car elles peuvent potentiellement endommager l'outillage de compression.

En réalité, très peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. L'addition de plusieurs excipients et la réalisation d'opérations préalables de fabrication comme la granulation, sont souvent nécessaires à l'obtention d'un comprimé. Voir figure III.2

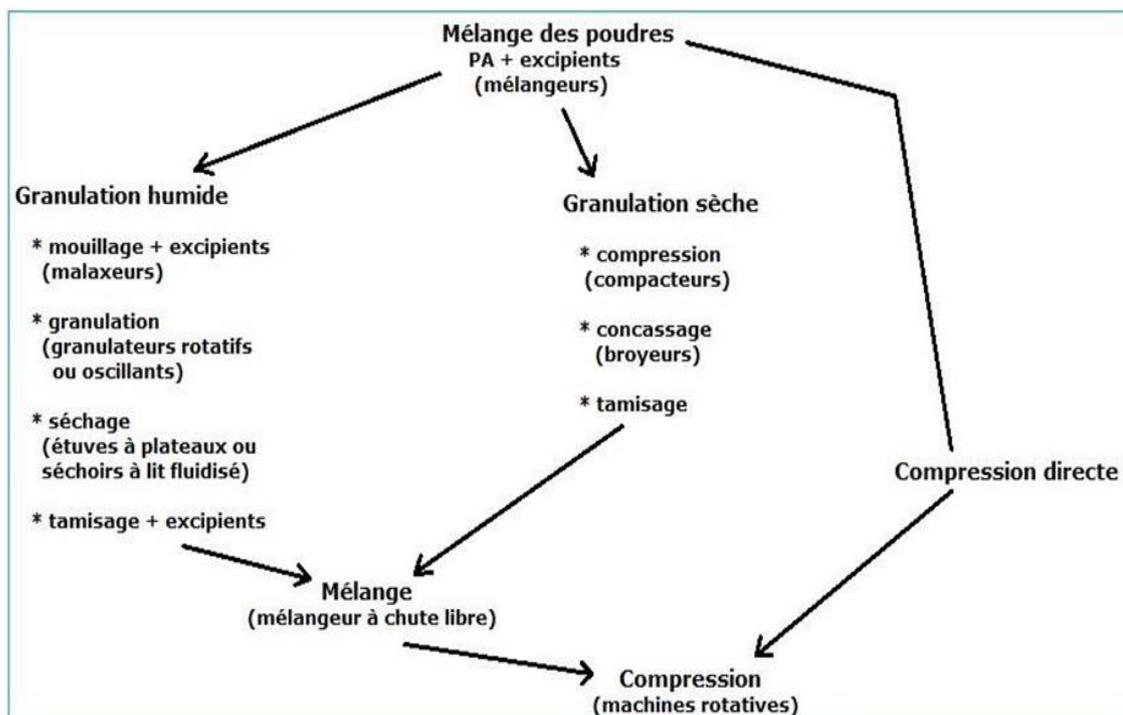


Figure III.2 : Procédés d'obtention d'un comprimé [26]

III.3. Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange)

Sont considérées comme opérations préliminaires, les opérations pharmaceutiques ayant lieu avant l'étape de compression ou de mise en gélules, qui va donner sa forme définitive ou quasi définitive à la forme orale solide.

III.3.1. Pesée

La pesée est, aujourd'hui, généralement réalisée dans des zones de production dédiées, appelées centrales de pesées. Contrairement à la pesée en zone de production, la pesée en centrale de pesées permet d'isoler la pesée, de limiter les risques et d'avoir des équipements parfaitement adaptés à cette étape.

Le principe de la pesée est d'obtenir les quantités de produits et de matières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique.

Que ce soit la pesée de petites quantités (souvent de l'actif ou encore le lubrifiant) ou de quantités plus importantes (jusqu'à centaines tonnes), ces pesées sont tracées dans le dossier de lot. Les balances utilisées doivent être reliées à un service permettant l'impression de tickets pour assurer la traçabilité de la pesée.

III.3.2. Tamisage [27]

Le tamisage consiste à séparer par la taille les particules d'une poudre, en les faisant passer à travers une maille de tamis ; les poudres passées à travers le tamis étant de dimensions inférieures à la maille du tamis.

Le tamisage permet également de définir la granulométrie d'une poudre ; qui peut avoir un impact important sur la compressibilité de celle-ci.

III.3.3. Calibrage

Le calibrage est une opération qui consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés.

Contrairement au tamisage, le calibrage peut intervenir à différents stades de la fabrication : avant ou après granulation. En effet, après une granulation sèche, il va augmenter la surface spécifique (et donc la vitesse de dissolution et la biodisponibilité du PA), il va améliorer l'uniformité de teneur par augmentation du nombre de particules par unité de masse et va améliorer l'écoulement en favorisant le remplissage des matrices lors de la compression. [27]

Des granulateurs oscillants figure III.3 sont utilisés lors de granulation sèche ou de granulation humide.



Figure III.3 : Granulateur oscillant [28]

III.3.4. Mélange

Le mélange consiste en une association, la plus homogène possible, de plusieurs substances solides, liquides ou gazeuses. Le résultat doit être homogène ; chaque

fraction ou dose prélevée au hasard devant contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. [29]

Trois mécanismes de base du mélange sont fréquemment décrits :

- Mélange par diffusion : déplacement individuel des particules dans des directions aléatoires. Dans le cadre d'un mélange de solides, l'apport d'énergie est nécessaire pour permettre le mouvement, la collision entre grains et la dispersion des particules. Ces réarrangements ne permettent pas une homogénéité à grande échelle et sont assez lents. (Figure III.4).
- Mélange par convection : déplacement des particules par blocs, nécessitant l'intervention d'une force extérieure, comme une pale d'agitation. (Figure III.4)
- Mélange par cisaillement : déplacement des particules en couches. Ce mouvement, considéré comme une « convection de surface », nécessite également un apport énergétique.

Les mélanges par convection et par cisaillement permettent généralement, d'atteindre rapidement un bon niveau de mélange à l'échelle macroscopique ; alors que le mécanisme de diffusion permet d'obtenir une homogénéité de mélange à échelle microscopique.

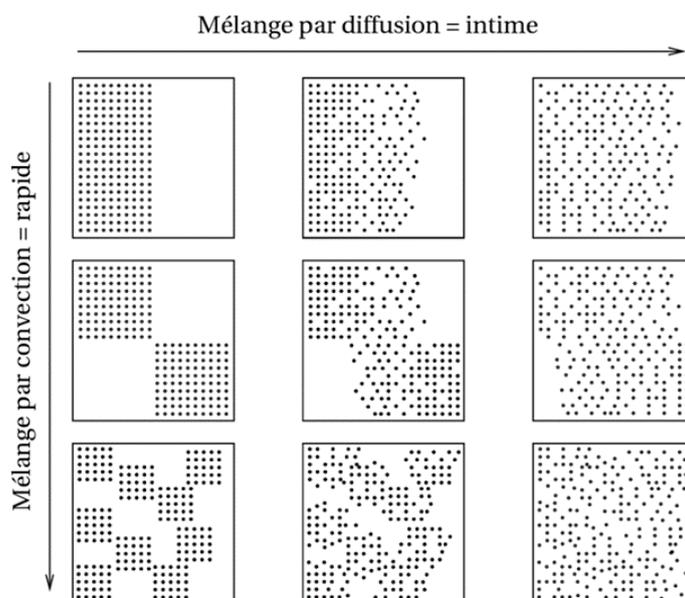


Figure III.4: Mélange par convection et diffusion [30]

Un mélange parfait n'étant pas atteignable, l'objectif est d'obtenir un mélange dit « randomisé » ou aléatoire ; représenté par l'image (b) de figure III.5. C'est un mélange

pour lequel la probabilité d'obtenir une particule d'un des constituants est la même en tout point du mélange. Pour un mélange contenant peu d'actif, un mélange structuré ou ordonné pourra être privilégié.

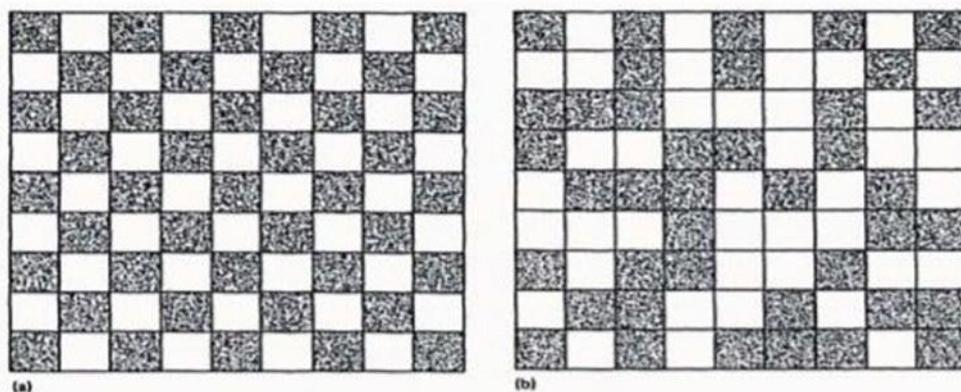


Figure III.5 : Mélange binaire parfait (a) vs mélange binaire aléatoire (b) [31]

Pour obtenir un bon mélange, il peut être nécessaire de passer par des étapes de prémélange. En effet, cela permet d'avoir un taux de remplissage adéquat du mélangeur pour faciliter la répartition des particules. La durée du mélange et la vitesse d'agitation sont donc des paramètres très importants à définir pour que le mélange soit homogène.

Les mélangeurs par retournement, à cuve fixe (mélangeur cubique, mélangeur en V) ou à cuve mobile (mélangeur en conteneur ou mélangeur à multi-axes de révolution) sont des mélangeurs diffusifs et par cisaillement. Ce sont les plus simples et les plus utilisés. Ces appareils étanches sont faciles à nettoyer et l'échantillonnage y est souvent simple. Et ils existent en plusieurs tailles, ce qui permet de passer par des étapes de prémélange notamment ou de varier les tailles de lot. Néanmoins, la ségrégation peut être importante pour les poudres à écoulement libre et il faut donc éviter le stockage et le transport. Des mélangeurs par retournement sont illustrés sur figure III.6



Figure III.6: Mélangeur à conteneur [32] vs mélangeur en V [33]

Les mélangeurs à cuves fixes avec système d'agitation interne, comme les mélangeurs à rubans, sont des mélangeurs convectifs. Les mélangeurs à socs (Lödige), très rapides et efficaces, les mélangeurs à vis (Nautamix) ou les mélangeurs à turbine (High Shear) fonctionnent également par convection. Difficiles à nettoyer, difficilement échantillonnables, peu adaptés aux produits sensibles à la chaleur, ils nécessitent une implantation soignée dans le processus de fabrication car les cuves ne sont pas transportables. Toutefois, ils sont utilisables pour une très grande gamme de poudres et permettent une meilleure homogénéisation et une réduction de la ségrégation. Des mélangeurs à cuves fixes sont visibles sur figure III.7



Figure III.7 : Mélangeur High Shear [34] vs mélangeur Lödige [35]

III.4. Granulation

Le terme « granulation » inclut tout procédé dans lequel des fines particules solides, dispersées dans un milieu gazeux ou liquide, sont assemblées pour former des particules

de plus grosses tailles. Cet assemblage est rendu possible grâce aux forces de liaisons interparticulaires que l'on doit créer et / ou intensifier lors de la granulation.

III.4.1. Granulation humide [27]

La granulation humide est le procédé le plus souvent utilisé. Pourtant ce process est long et très complexe. C'est une succession d'étapes unitaires dont le but va être de créer des agglomérats solides plus ou moins poreux.

III.4.2. granulation sèche

La granulation sèche est associée à une technique de compactage / broyage en vue de réaliser une compression a posteriori.

Une granulation sèche va être envisagée lorsque le produit est sensible à l'humidité ou incompatible avec les solvants. Cependant, cette technique est incompatible avec des produits thermosensibles, sans utilisation de systèmes de refroidissement.

On cite alors :

- Le compactage : il consiste à forcer le passage d'une poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. Cette zone appelée « entrefer » va déterminer l'épaisseur du matériau, qui prendra la forme d'un solide compact ou d'une feuille. D'autres facteurs interviennent dans la fabrication de cette « briquette » (ou « plaquette »), comme la surface, le diamètre et la vitesse des rouleaux, la force de pression, la conception du système d'alimentation et les caractéristiques propres du matériau à compacter. Le principe d'un compacteur est représenté par figure III.8.

Les « briquettes » obtenues nécessitent, ensuite, d'être calibrées à une distribution granulométrique uniforme. Cette opération est permise via un broyeur à marteaux / couteaux ou via un granulateur rotatif.

Le compactage offre l'avantage d'être un process en continu et donc d'avoir des rendements supérieurs à la granulation humide. Néanmoins, la cohésion interne des grains reste inférieure à une granulation humide, et tous les produits ne sont pas compatibles au compactage

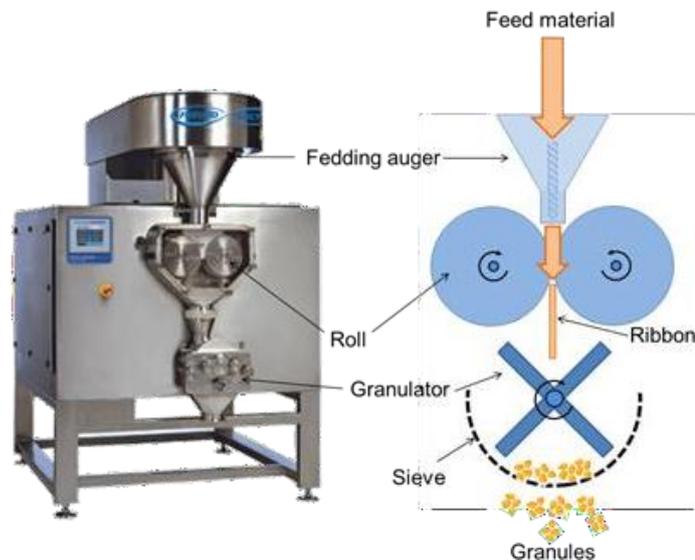


Figure III.8 : Principe d'un compacteur-granulateur [36]

III.5. Compression

La compression est l'opération visant à réduire le volume d'un lit de poudre, sous l'effet d'une contrainte, pour obtenir un système cohésif, appelé comprimé. Cette réduction du volume de poudre commence par chasser l'air interparticulaire, puis d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons interparticulaires qui permettront l'agglomération des particules pour former un comprimé.

Le principe de la compression est le suivant : une matrice dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (= chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. Le poinçon supérieur se retire alors, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.

Il existe deux types de machines à comprimer : alternatives, développées sur le modèle du marteau-pilon et qui sont utilisées dans le cadre de développement de process et des presses à comprimer rotatives, utilisées à des fins industrielles.

L'outillage de compression est composé d'un poinçon inférieur, d'un poinçon supérieur et d'une matrice dans laquelle est formé le comprimé. La matrice donne la forme générale des comprimés alors que les poinçons permettent d'obtenir la forme des faces du comprimé ainsi que les gravures et les barres de sécabilité éventuelles.

Le cycle de compression d'un comprimé monocouche se décompose en six étapes principales :

- Remplissage : Au moment où l'outillage arrive au début du distributeur, le poinçon inférieur descend à sa position maximum basse en suivant la came de guidage. Cela permet un remplissage complet du volume de la chambre de remplissage.
- Dosage : Le poinçon inférieur est ensuite entraîné par la tourelle sur la came de dosage, qui va permettre une régulation du remplissage.
- Arasage : Lorsque le poinçon inférieur se situe en sortie de distributeur, un araseur évacue le trop plein de poudre vers la goulotte de récupération le long de l'axe de la tourelle. La poudre sera alors récupérée et réintroduite par le distributeur.
- Pré-compression : Guidé par sa came de descente, le poinçon supérieur pénètre dans la matrice lorsque l'outillage arrive au poste de pré-compression. Cette pré-compression va permettre de chasser l'air contenue dans la poudre (nécessaire pour éviter le phénomène de clivage) et va donner une préforme au comprimé. La pré-compression n'est pas obligatoire. Dans le cadre de comprimés multicouches, les étapes de remplissage de pré-compression sont répétées pour chaque couche, avant la compression principale définitive.
- Compression : Juste après la pré-compression, l'outillage arrive au poste de compression principale pour l'élaboration finale du comprimé. A la sortie de ce poste, le poinçon supérieur suit sa came de relevage et le poinçon inférieur suit la came d'éjection.
- Ejection : Le poinçon supérieur arrive à son niveau maximum haut. Le poinçon inférieur éjecte le comprimé, qui est guidé vers la sortie de la machine par l'éjecteur. Les comprimés non-conformes sont éliminés à ce moment-là, vers une sortie parallèle. [27]

Un tour de la tourelle correspond à un cycle complet de tous les outillages qu'elle comporte. Ce tour de tourelle et le principe de la compression est repris dans figure III.9

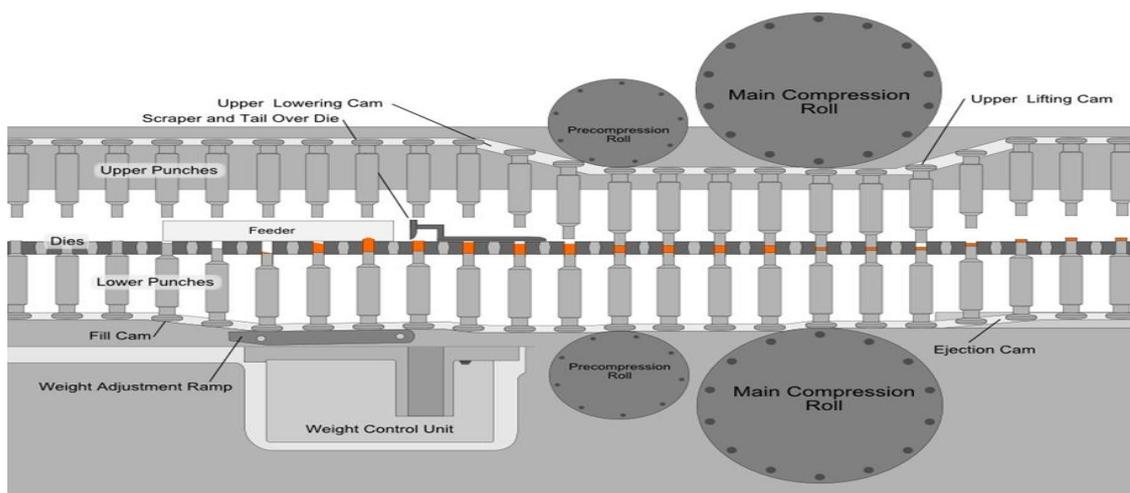


Figure III.9 : Principe de la compression (presse à comprimer rotative) [37]

III.6. Contrôle de fabrication

Des contrôles sont réalisés tout au long de la production, pour assurer la qualité des médicaments. Avant le début de la fabrication, des tests d'identification sont réalisés sur les matières premières. En cours de compression, des contrôles sont également réalisés sur chaque étape du procédé de fabrication ; ce sont les IPC (In Process Control), qui permettent d'ajuster les paramètres de fabrication pour coller au plus près des spécifications établies et déposées dans le dossier d'enregistrement de l'AMM. En fin de production, des contrôles qualité sont effectués par le laboratoire de contrôle sur les produits finis et semi-finis (impuretés, microbiologie, aspect visuel, etc.).

Ce sont tous ces contrôles qui vont permettre d'approuver l'exercice de validation et qui seront ensuite les paramètres et attributs clés à respecter pour garantir la qualité d'un produit

Chapitre IV : ETUDE DE CAS PRATIQUE MATERIELS ET METHODES

Ce travail est basé sur un cas réel étudié lors de notre stage de fin d'études à l'entreprise HIKMA pharmaceuticals

IV.1. Présentation de l'entreprise HIKMA [38]

Hikma Pharmaceuticals est une société pharmaceutique basée en Jordanie, spécialisée dans les médicaments génériques et dont le siège est à Londres. C'est donc une société mondiale qui exerce des activités locales en Algérie depuis 1994. Elle utilise sa vision unique pour transformer les progrès scientifiques en solutions révolutionnaires et innovantes pour la vie des gens à travers le pays.

En Algérie, HIKMA a 4 usines :

- Hikma de Staoueli: pour la fabrication de formulation générale, c'est une usine à multi-produits.
- Dar El-Arabia (Rahmania) : pour la fabrication de pénicilline.
- Hikma pharma de Baba Ali : pour la fabrication des céphalosporines
- Hikma pharma de Staoueli : pour la fabrication des médicaments d'oncologie.

IV.2. Présentation du médicament générique Flecatur[®] 100mg comprimé [39]

- Flecatur[®] 100mg comprimé est un générique développé en transposition d'échelle par Hikma.
- C'est un anti-arythmiques qui appartient à la famille de cardiologie, pour une administration orale, sa substance active est l'Acétate de flécainide.
- Ce médicament est préconisé dans le traitement et la prévention de certains troubles graves du rythme cardiaque ainsi que dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

IV.3. Propriété de la substance active :[40]

- Structure chimique acétate de flécainide :

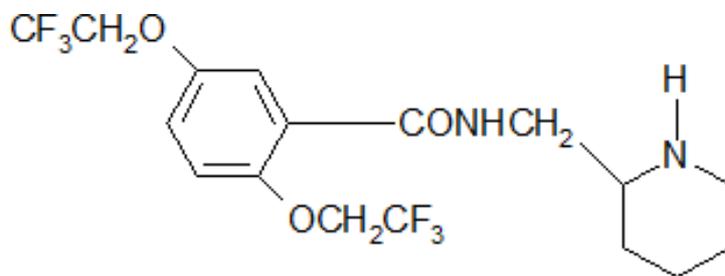


Figure IV.1 : structure moléculaire d'acétate de flécainide

Ci-joint un tableau résumant les principales propriétés chimiques de l'Acétate de flecainide

Tableau IV.1 : Principales propriétés chimique de l'Acétate de flécainide

Classe pharmacothérapeutique	Anti-arythmique
L'aspect	Une poudre cristalline blanche
Température de fusion	145°C
Formule brute	C ₁₇ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₃
Masse molaire	414.34g /mol

IV.4. L'objectif de la validation du procédé de fabrication Flecalur® 100mg comprimé [41]

L'objectif de la validation est de documenter et s'assurer que le produit Flecalur 100mg comprimé est fabriqué selon un procédé et des paramètres établis et approuvés conformément au dossier de lot mis en place et les procédures de contrôle qualité relatives.

Il est admis que cette validation s'effectue sur trois lots de même taille consécutifs afin de s'assurer que le produit fini fabriqué est conforme avant l'autorisation du passage en routine.

Pour cela, nous proposons de valider le procédé de fabrication de Flecatur 100mg, qui couvrira une production de 3 lots de validation de 12kg chacun : depuis sa préparation jusqu'à la fin de l'étape de conditionnement secondaire.

IV.5. Référence des documents

- Dossier de lot Flecatur[®] 100mg comprimé nu sécable.
- Procédure de validation du procédé de fabrication en vigueur
- Procédure de contrôle du produit fini

IV.6. Responsabilités

- L'unité de production et département R&D :

Réalisation des étapes de fabrication décrites dans le présent protocole.

- Le laboratoire de Contrôle qualité :

Echantillonnage et contrôle du produit vrac et produit fini conformément aux spécifications décrites dans le présent protocole.

- L'assurance qualité :

Approbation du rapport et protocole de validation et autorisation du passage en routine.

- Direction technique :

Approbation du rapport et protocole de validation et autorisation du passage en routine.

IV.7. Matériel [41]

IV.7.1. Matières premières et articles de conditionnement

Après la réception des matières premières et des articles de conditionnement dans le site, ils seront identifiés et mis en quarantaine jusqu'à la libération par le laboratoire de contrôle qualité.

- Matières premières

Tableau IV.2 : Composition qualitative de Flecatur® 100mg

	Composant	Rôle
	Partie A	
Principe actif	Acétate de flecainide	Rôle thérapeutique
Excipients	Microcristalline cellulose	Diluant
	Amidon prégélatinisé	Désintégrant
	Huile végétale hydrogénée	Lubrifiant
	Croscarmellose sodium	Désintégrant
	Partie B	
	Microcristalline cellulose	Diluant
	Huile végétale hydrogénée	Lubrifiant
	Croscarmellose sodium	Désintégrant

- Articles de conditionnement

Tableau IV.3 : Composition du conditionnement primaire et secondaire

Article de conditionnement	Fonctions
Film aluminium FLECALUR 100mg comprimé	Conditionnement primaire
Film PVC / PVDC blanc	
Notice FLECALUR 100 mg comprimé	Conditionnement secondaire
Etui FLECALUR 100 mg comprimé	

IV.7.2. Equipement de fabrication

Tous les équipements utilisés dans le procédé de fabrication de Flecatur 100 mg qui sont regroupés dans le tableau ci-dessous, sont qualifiés et le personnel qui réalise les opérations de fabrication est bien formé sur les procédures de mise en marche de chaque équipement.

Tableau IV.4 : Les équipements de production

Désignation des équipements	Opération
Hotte à flux laminaire	Pesée
Balance 32kg	Pesée
Mélangeur double cone	Mélange des MP
Compacteur granulateur	Compactage
Oscillateur	Calibrage
Calibrage	Lubrification
Mélangeur V	Mélange final
Presse à comprimés	Compression
Dépoussiéreur et détecteur de métaux	Dépoussiérage/détection des métaux
Blistereuse	Conditionnement primaire
Encartonneuse	Conditionnement secondaire

IV.7.3. Appareils de contrôle

Pour les appareils de contrôle, certains sont utilisés au niveau de la production dans le local de contrôle en cours de fabrication et d'autres au niveau de laboratoire de contrôle qualité. Le tableau suivant rassemble tous les appareils de contrôle.

Tableau IV.5 : appareils de contrôle et tests effectués

Appareils de contrôle	Test
Au niveau de local de contrôle en cours de fabrication	
Balance	Masse moyenne-masse individuelle
Friabilimètre	Friabilité
Duromètre	Dureté
Duromètre	Epaisseur
Délitest	Test de désagrégation
Cloche à vide	Test d'étanchéité des blisters
Au niveau de laboratoire de contrôle qualité	
Balance	Masse moyenne, masse individuelle et test desécabilité
Friabilimètre	Friabilité
Duromètre	Dureté, Epaisseur
Dessiccateur	Humidité résiduelle
Délitest	Test de desegregation
Dissolutest	Test de dissolution
UHPLC	Identification, test des impuretés
UV	Dosage

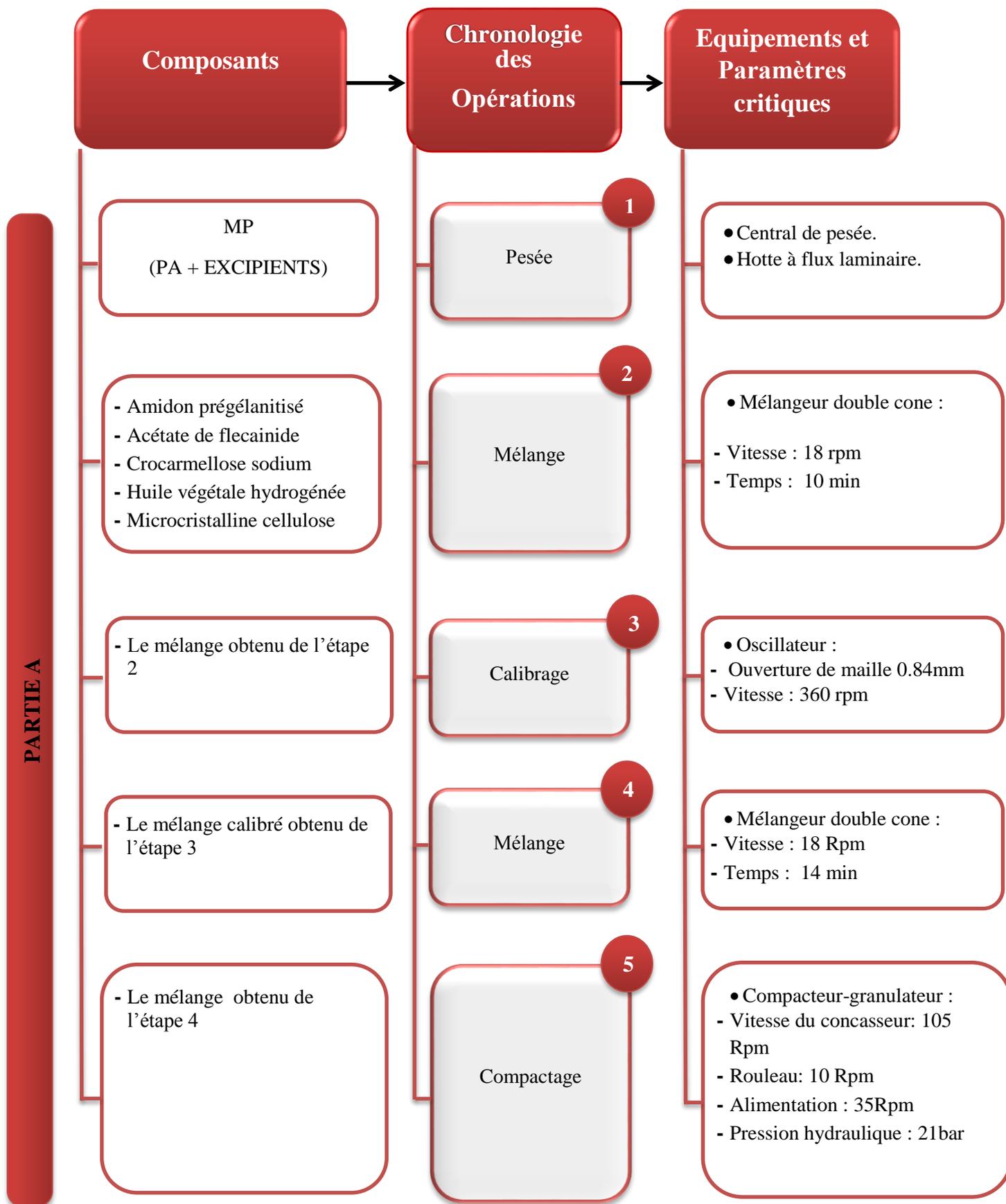
IV.8. Méthodes [41]

IV.8.1. Description du procédé de fabrication de Flecatur® 100mg comprimé

Pour fabriquer un médicament conforme et qui répond aux normes et exigences des BPF, il faut respecter une grande gamme de règles : la tenue du travail, les locaux les procédures, le nettoyage la propreté du matériel et des locaux Vérification du vide de zone

Les 3 lots de validation de Flecatur® doivent être fabriqués consécutivement et dans les mêmes conditions. Le procédé de fabrication de Flecatur® passe par des étapes essentielles.

Le diagramme suivant résume les séquences des étapes du procédé, les équipements utilisés et leurs paramètres critiques.



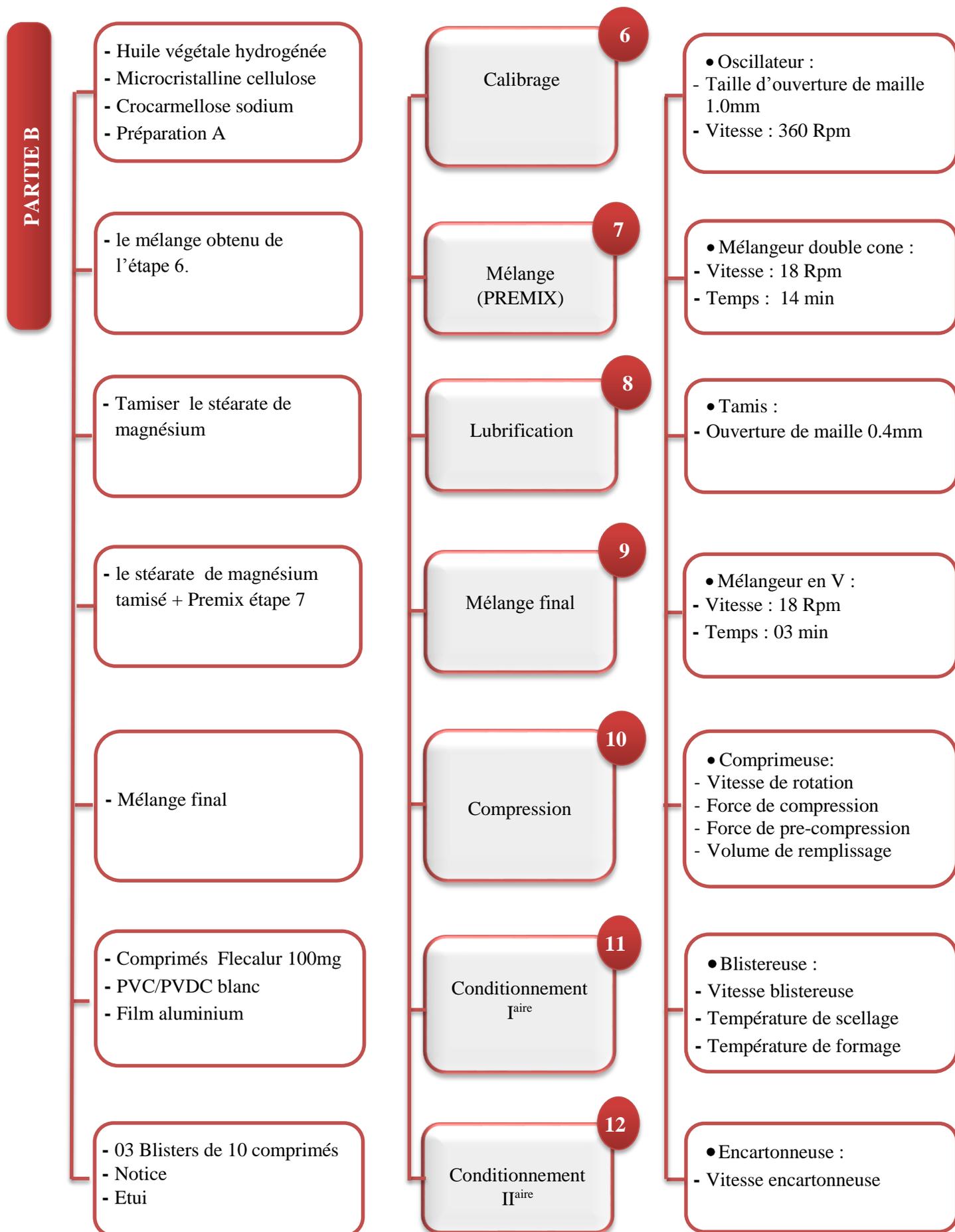


Figure IV.2 : Diagramme du procédé de fabrication du Flecicur® 100mg comprimés

IV.8.2. Méthodes de contrôle [42] [43]

IV.8.2.1. Contrôles effectués au local control in process

➤ Contrôle d'aspect :

Ce contrôle consiste à évaluer visuellement l'aspect de 20 comprimés, qui doivent être des comprimés ronds de couleur blanche avec une barre de cassure.

➤ Contrôle de masse moyenne :

Ce contrôle consiste à peser 20 comprimés et déterminer la masse moyenne.

➤ Uniformité de masse :

Ce test consiste à peser 20 comprimés individuellement.

➤ Dureté :

La mesure de la dureté des comprimés renseigne sur la force nécessaire pour provoquer leur rupture. Ce test est réalisé sur un échantillon de 10 comprimés.

➤ Epaisseur :

Cet essai est réalisé à l'aide d'un duromètre. Il est destiné à déterminer l'épaisseur des comprimés par mm.

➤ Désagrégation :

Ce test consiste à déterminer la durée nécessaire pour que les comprimés se délitent. Il est réalisé à l'aide d'un délitest à six tubes et dans chaque tube sera placé un comprimé. Les six tubes sont placés ensuite dans le vase cylindrique contenant l'eau à 37 °C. L'essai est satisfaisant si tous les comprimés se désagrègent au bout de 20 min.

➤ Friabilité :

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de vingt (20) comprimés exactement pesés avant et après essai. La perte en masse doit être inférieure à 1%

IV.8.2.2. Contrôles effectués au laboratoire contrôle qualité

➤ Contrôle de l'aspect :

Ce contrôle consiste à évaluer visuellement l'aspect de 20 comprimés, qui doivent être des comprimés ronds de couleur blanche avec une barre de sécabilité.

➤ Contrôle de la masse moyenne :

Ce contrôle consiste à peser 20 comprimés et déterminer la masse moyenne.

➤ Uniformité de masse :

Ce test consiste à peser 20 comprimés individuellement.

➤ Contrôle d'humidité résiduelle :

Ce test est effectué sur un échantillon de grain après calibrage et après le mélange final. Il consiste à déterminer le pourcentage d'humidité résiduelle dans 10 grammes de grain à une température 105°C à l'aide d'un dessiccateur

➤ Dosage :

Le test du dosage permet de s'assurer que la quantité moyenne du principe actif se trouve dans les limites de concentrations exigées [90.0– 110.0], et ce, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

➤ Test de sécabilité :

Ce test s'effectue sur 30 comprimés on les divisant en deux à la main, en pesant chacun des 60 demi-comprimés individuellement et en calculant la masse moyenne. Les comprimés satisfont à l'essai si la masse individuelle de chaque demi-comprimé se situe au plus en dehors des limites 85 % et 115 % de la masse moyenne.

➤ Test de dissolution :

Ce test est effectué afin de déterminer la concentration du principe actif libéré, il est effectué sur 6 comprimés. Les échantillons sont analysés par spectrophotométrie UV.

➤ Test des impuretés :

L'essai des impuretés est réalisé par chromatographie liquide à ultra haute pression, permettant la détection des produits de dégradations.

IV.8.3. Etude de stabilité

Les lots de validation de Flecatur 100 mg seront soumis à une étude de stabilité selon un plan d'échantillonnage, une fréquence de contrôle et des conditions de stockage qui sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau IV.6. Etude de stabilité

Conditions	Intervalles de tests (en mois)						
	0	3	6	9	12	18	24
Stabilité réelle Température 25° C \pm 2°C humidité 60 \pm 5%	X	X	X	X	X	X	X
Stabilité intermédiaire Température 30° C \pm 2°C humidité 65 \pm 5%	X	X	X	X	X	X	X
Stabilité accélérée Température 40° C \pm 2°C humidité 75 \pm 5%	X	X	X				

Les prélèvements effectués des lots de validation doivent être représentatifs pour permettre de réaliser tous les tests durant toute la période d'étude de stabilité. Les tests réalisés sur ces échantillons sont les mêmes que ceux réalisés sur le produit fini avec les mêmes normes.

CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION

Ce chapitre a pour objectif de passer en revue, de vérifier et d'analyser tous les résultats obtenus au cours des opérations de fabrication de Flecatur® 100 mg, comprimés non-enrobé sécable.

Les résultats obtenus pour les 3 lots de validation sont regroupés dans des tableaux pour chaque contrôle effectué sur le prémix, le mélange final, les comprimés, et produit fini dans l'atelier de fabrication et dans le laboratoire de contrôle qualité pour nous permettre de comparer les résultats des 3 lots et prouver leur conformité.

V.1. Critères d'acceptation de la validation

Le procédé sera considéré comme validé, si et seulement si :

- Trois lots consécutifs sont réalisés dans les conditions et dans les limites opératoires définies dans le protocole de la procédure interne du fabricant.
- Les contrôles décrits dans le protocole sont respectés et les résultats obtenus sont conformes aux spécifications définies dans le protocole de la procédure interne.
- Les produits finis issus de ces trois lots sont conformes aux spécifications.

V.2. Résultats et discussions

V.2.1. Spécification du Prémix

Sur l'ensemble du prémix des 3 lots de validation, des contrôles d'aspect ; d'humidité résiduelle et de dosage ont été réalisés pour s'assurer que le prémix possède la quantité nominale d'Acétate de flécainide.

V.2.1.1. Aspect organoleptique

Un contrôle visuel de l'aspect a été réalisé sur notre prémix, les résultats sont conformes aux spécifications de protocole de validation (poudre granuleuse blanche).

V.2.1.2. Humidité résiduelle

Le tableau suivant présente les résultats de l'humidité résiduelle du prémix pour les 3 lots de validation.

Tableau V.1 : Résultats de l'humidité résiduelle du prémix pour les 3 lots de validation.

Humidité résiduelle : HR %		
Désignation	Normes	Résultats (%)
Lot 001	2.20%-3.40%	2.6
Lot 002		2.77
Lot 003		2.92

A partir du tableau nous observons que le taux d'humidité résiduelle vari légèrement entre les 3 lots et reste toujours dans les normes qui nous confirment que le prémix a été effectué dans de bonnes conditions ambiantes (humidité et température) lors de la fabrication.

V.2.1.3.Le dosage

Ce test a pour but de déterminer si le produit possède la quantité nominale d'Acétate de flécainide dans les limites d'acceptation.

Le tableau suivant regroupe les résultats de dosage du prémix pour les 03 lots de validation :

Tableau V.2 : Résultats de dosage du prémix pour les 03 lots de validation.

Dosage d'Acétate de flecainide		
Désignation	Normes	Résultats (%)
Lot 001	90,0%_110,0%	99,1
Lot 002		97,4
Lot 003		98,9

Les résultats obtenus pour les 3 lots de validation sont convenables avec les spécifications de protocole de validation (90,0%-110,0%) ce qui nous confirme la bonne préparation du prémix ainsi le respect du dossier maitre de fabrication.

V.2.2. Spécification du mélange final

Sur l'ensemble du mélange final des 3 lots de validation, des contrôles d'aspect ; d'humidité résiduelle et de dosage ont été réalisés afin de comparer les résultats de ces contrôles aux spécifications de protocole de validation.

V.2.2.1. Aspet organoleptique

Un contrôle visuel de l'aspect a été réalisé sur notre mélange final, les résultats sont

conformes aux spécifications de protocole de validation (poudre granuleuse blanche).

V.2.2.2. Humidité résiduelle

Le tableau suivant présente les résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation.

Tableau V.3 : Résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation.

Humidité résiduelle : HR %		
Désignation	Normes	Résultats (%)
Lot 001	2,20–3,40(%)	2,78
Lot 002		3,01
Lot 003		2,82

Ces résultats nous confirment que le prémix a été effectué dans de bonnes conditions ambiantes (humidité et température) lors de la fabrication.

V.2.2.3. Le dosage

Ce test a pour but de déterminer si le produit possède la quantité nominale d'Acétate de flécainide dans les limites d'acceptation.

Le tableau suivant regroupe les résultats de dosage du mélange final pour les 03 lots de validation :

Tableau V.4 : Résultats de dosage du mélange final pour les 03 lots de validation.

Dosage d'Acétate de flécainide		
Désignation	Normes	Résultats (%)
Lot 001	90,0%_110.0%	98,9
Lot 002		99,0
Lot 003		98,9

Les résultats obtenus pour les 3 lots de validation sont convenables avec les spécifications de protocole de validation (90,0%-110,0%) ce qui confirme la bonne préparation du mélange final.

V.2.3. Spécifications comprimées au cours de fabrication

La compression est l'étape critique dans la fabrication des comprimés, pour s'assurer que cette opération a été faite dans le respect des spécifications de protocole de validation, des contrôles ont été effectués dans l'atelier de

production en cours de production.

V.2.4. Contrôles effectués dans l'atelier de fabrication (contrôles in process)

V.2.4.1. Aspect des comprimés

Un contrôle visuel de l'aspect a été réalisé sur 10 comprimés au démarrage de compression puis chaque 15 minutes pour chaque lot de validation, les résultats sont conformes aux spécifications de protocole de validation (comprimé rond et concave de couleur blanche avec une barre de cassure sur la face supérieure).

V.2.4.2. La masse moyenne

Les prélèvements pour la détermination des masses moyennes doivent être effectués lors des réglages (en sortie de presse) puis toutes les 15 minutes. Chaque prélèvement contiendra 20 comprimés.

Le tableau suivant regroupe la moyenne de tous les essais lors de réglage sur chaque lot de validation :

Tableau V.5 : Résultat de contrôle de masse moyenne sur les 3 lots de validation

Masse moyenne		
Désignation	Normes	Moyenne de tous les essais (mg)
Lot 001	257–283 (mg)	271
Lot 002		273,3
Lot 003		271

Les résultats ont été conformes aux spécifications du protocole de validation.

V.2.4.3. Test de Friabilité

Le test de friabilité a été réalisé sur 20 comprimés en sortie de presse lors de réglage de la machine puis chaque 1 heure pour chaque lot de validation.

Les résultats obtenus pour le contrôle de friabilité des comprimés nus lors de réglage machine pour les 3 lots sont présentés dans Le tableau ci-dessous.

Tableau V.6 : Résultats de contrôle de friabilité des comprimés nus des 3 lots de validation.

Friabilité		
Désignation	Normes	Moyenne de tous les essais (%)
Lot 001	Perte de masse $\leq 1,0\%$	0,005
Lot 002		0,089
Lot 003		0,01

Les résultats obtenus ont été conforme aux spécifications du protocole de validation

V.2.4.4. Test de dureté

Un prélèvement de 10 comprimés pour le contrôle de la dureté doit être effectué lors des réglages (en sortie de presse) puis toutes les 30 minutes.

Le tableau suivant regroupe la moyenne de tous les essais lors de réglage sur chaque lot de validation :

Tableau V.7 : Résultats de contrôle de dureté

Dureté		
Désignation	Normes	Moyenne de tous les essais (N)
Lot 001	49,0– 88,2 N	56
Lot 002		76,8
Lot 003		78

Les résultats de cette réponse à la dureté obtenus ont été satisfaisants aux spécifications du protocole de validation et ainsi la force de compression utilisée était satisfaisante.

V.2.4.5. Contrôle de l'épaisseur

Les prélèvements de 10 comprimés pour le test d'épaisseur seront effectués (en sortie de presse) puis toutes les 30 minutes.

Le tableau suivant regroupe la moyenne de tous les essais lors de réglage sur chaque lot de validation :

Tableau V.8 : Résultats de contrôle d'épaisseur des comprimés des 3 lots de validation

Epaisseur		
Désignation	Normes	Moyenne de tous les essais (mm)
Lot 001	4,19 – 4,70 (mm)	4,45
Lot 002		4,41
Lot 003		4,37

Les résultats ont été conformes aux spécifications du protocole de validation.

V.2.4.6. Test de temps de désagrégation

Les prélèvements de 6 comprimés pour le test de temps de désagrégation seront effectués (en sortie de presse) lors des réglages et chaque 2 heures au cours de compression.

Le temps de désagrégation moyen de chaque prélèvement doit être ≤ 15 minutes. Le tableau suivant regroupe la moyenne de tous les essais lors de réglage sur chaque lot de validation :

Tableau V.9: Résultats de temps de désagrégation pour les 03 lots de validation.

Temps de désagrégation		
Désignation	Normes	Moyennes de tous les essais (min)
Lot 001	Max 15min à T= 37°C	0,5
Lot 002		1,2
Lot 003		1

Les résultats ont été conformes aux spécifications du protocole de validation

V.2.5. Spécification du produit fini

Les résultats des tests effectués sur le produit fini au niveau de LCQ sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V.10 : spécification du produit fini

Test	Spécifications	Résultat		
		Lot 001	Lot 002	Lot 003
Aspect organoleptique	comprimé rond et concave de couleur blanche avec une barre de cassure sur la face supérieure	Conforme	Conforme	Conforme
Identification par UHPLC	Temps de rétention du pic principal de l'échantillon est identique à celui du témoin	Conforme	Conforme	Conforme
Poids moyen (mg)	257 – 284	270	272	271
Uniformité de masse (mg)	2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 5% et aucune ne s'en écarter de plus de 10%.	Conforme	Conforme	Conforme
Test de sécabilité n = 30	pas plus d'une fraction de masse individuelle en dehors des limites de 85.0% – 115.0% du poids moyen. aucun comprimé ne doit être en dehors de 75.0% – 125.0% du poids moyen.	Conforme	Conforme	Conforme
Epaisseur (mm)	4.19 – 4.70	4.47	4.37	4.37
Dureté (N)	49.0 – 88.2	60	79.8	75.8
Friabilité (%)	≤1.0	0.08	0.0	0.1
Dosage (%)	90.0 – 110.0	99.6	99.9	99.4
Test de dissolution (%)	≥75 à 1h	98	97	94
uniformité de dosage (Par variation de poids)	AV ≤ 15.0	0.0	2.8	3.2
Produits de dégradations (%)				
- Acétate de flécainide	≤0.5	0.0	0.0	0.0
- Autres produit de dégradation	≤0.2	0.0	0.0	0.0
- Total des produits de dégradation	≤2.0	0.0	0.0	0.0
Contrôle Microbiologique				
- Germes aérobies totaux UFC/g	≤ 10 ³	< 10	< 10	< 10
- Levures et moisissures UFC/g	≤ 10 ²	< 10	< 10	< 10
- Escherichia coli	Absence	Absence	Absence	Absence

Les bulletins d'analyses ont montré que tous les tests sont conformes aux spécifications exigées par la pharmacopée et le dossier technique du produit.

V.3. Interprétation des résultats

V.3.1. Contrôle au cours de fabrication

Les contrôles en cours de fabrication réalisés dans laboratoire IPC ont démontré la conformité du produit après chaque étape de fabrication :

- Après l'étape de calibrage, le prémix et le mélange final avaient une humidité résiduelle dans les normes. En se basant sur la distribution granulométrique, il n'y avait pas de grain fin ce qui a conduit à l'obtention d'un produit intermédiaire conforme et a permis d'éviter des problèmes au niveau de l'étape de compression.
- Après compression, nous avons constaté que les comprimés obtenus ont une dureté, friabilité et une épaisseur conforme. La masse des comprimés étant dans les normes fournies prouve que le dosage souhaité sera délivré.

V.3.2. Contrôle du produit fini

Le contrôle de produit fini au laboratoire contrôle qualité a démontré la conformité de tous les tests réalisés en comparant les résultats aux normes.

En conclusion, la conformité de tous les contrôles des paramètres pharmaco-techniques, analytiques et microbiologiques aux spécifications définies dans le protocole de validation rassure de la qualité du procédé.

Un rapport validation est rédigé à la fin de la validation. Il permet de regrouper l'ensemble des données relatives à la validation et à son déroulement. Son objectif est de retranscrire les résultats de la validation et de les confronter aux critères d'acceptation définis dans la stratégie. Il permet de conclure sur la validité du procédé de fabrication, mais également de noter et justifier toutes déviations observées. La conclusion de ce rapport doit statuer sur la maîtrise du procédé à valider, ou bien proposer des modifications ou des améliorations.

CONCLUSION

La validation du procédé de fabrication est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car elle garantit la qualité du produit fabriqué, et elle intervient tout au long de la chaîne de production du médicament. Pour réussir cette validation, il faut définir une stratégie globale.

Le cas de la validation du procédé de fabrication de Flecicur[®] 100 mg de l'entreprise Hikma pharmaceuticals, illustre la mise en place de cette méthodologie de validation de procédé. Cette expérience de stage a permis de se rendre compte que l'essentiel des efforts pour mener à bien une validation de process doit être axé sur la réalisation de procédures simples et compréhensibles et sur la formation et l'encadrement du personnel intervenant sur le terrain pour les essais de validation de procédé ainsi qu'une bonne collaboration des différents services impliqués.

Tout au long de ce mémoire, l'objectif a été de montrer que la mise en place d'une validation de procédé repose essentiellement sur le respect d'une méthode et allié contraintes de réalisation et participation du personnel afin de réaliser 3 lots de validation répondant aux spécifications et assurant ainsi la reproductibilité à long terme du procédé.

Après avoir démontré que le procédé de fabrication utilisé est un procédé validé, la question qu'on se pose à présent concerne le devenir du comprimé (PA dans le temps), en d'autres termes la stabilité du PA, il serait par conséquent intéressant de poursuivre ce travail par des études de stabilité.

Les References Bibliographiques:

- [1]-Bhitre M.J.,Ingale A.V.,Mene R.A. Implementation of quality by design to the Process Validation with Risk-Based Approach for Quality Assurance of Salbutamol Sulphate tablets.International journal for Pharmaceutical RESEARCH Scholars,2013,vol.12,n 2,pp.175-187.
- [2] CNUCED/OMC. Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000.Genève, 1996.
- [3] Margerand J, Gillet-Goinard F.2006. Manager la qualité pour la première fois : Conseils Pratiques. Groupe Eyrolles.2006
- [4] Pharmtech essential insights for pharma manufacturing. FDA's new process validation guidance; industry reaction, question and challenges 2011. [En ligne]. Disponible sur «<http://www.pharmtech.com>».
- [5] Melle Merriane RAYNAND ; validation du procédé de fabrication dans l'industrie
- [6] N. Scholz, Analyse approfondie du Service de recherche du Parlement européen, « Produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne – Le cadre légal des médicaments à usage humain », Union Européenne, Avril 2015.
- [7] Mr Mohammed Yacine UAKASS : LES APPROCHES DE VALIDATION DE PROCEDES DE FABRICATION ET LEURS APPLICATIONS SUR LES FORMES SECHES ORALES.
- [8] BK. Immel, “A brief history of The GMPs for Pharmaceuticals”, Pharmaceutical Technology, Juillet 2001, Page 44.
- [9] Biopharminternational. Determining criticality, part two: Doe and data-driven criticality.2014. [En ligne]. Disponible sur « <http://www.processdevelopmentforum.com>».
- [10] Site Internet de l'ICH. Dernière consultation : le 30/10/2018, Disponible : <https://www.ich.org/home.html>
- [11] M. Raynaud, « Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes orales solides », Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 2011.
- [12] ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. « Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe 15 : Qualification et validation », janvier 2017

- [13] ICH, International Conference of Harmonisation « Harmonised Tripartite Guideline Q10: Pharmaceutical Quality system », 6 Avril 2008.
- [14] PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. « Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile process validation, Cleaning Validation », Septembre 2007
- [15] Clémence TINSSON. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Validation des procédés de fabrication : nouvelles réglementation FDA-EMA et application industrielle de la vérification en continu des procédés. Université de NANTES. 2014.
- [16] ICH Harmonised Tripartite Guideline.2005. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Q2 (R1).2005
- [17] Dandjinou M.2012. Validation de Nettoyage : Enjeux et Mise en place. Lille 2012. Diplôme d'État de docteur en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques
- [18] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits De Santé 2009. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel, 2009. Vol. 2009/0bis.
- [19] Anne Jouan, « Médicaments : la « réforme radicale » de Xavier Bertrand » [archive], Le Figaro du 31 juillet 2011
- [20] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n° 2009/9 bis, Novembre 2009.
- [21] Agence Nationale de Santé du Médicament et des Produits de Santé, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n° 2015/12 bis, Août 2017.
- [22] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un comprimé.
- [23] Site Internet de Ram Hari Engineers, Disponible : <http://www.ramhariengineers.in/common-tablet-shapes-3570325.html>
- [24] Académie nationale de Pharmacie, Rapport intitulé « Observance des traitements médicamenteux en France », Décembre 2015
- [25] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un comprimé enrobé.
- [26] A. Le Hir, J.C. Chaumeil, D. Brossard, C. Charrueau, S. Crauste-Manciet, « Pharmacie galénique », collection « Abrégés de pharmacie », 10ème édition, Octobre 2016

[27] E. Levacher, PHI 41 Pharmacotechnie industrielle, 3ème édition, IMT Editions, Juillet 2016.

[28] Site Internet de Litech S.A., Disponible : <http://www.litech.be/fr/conditionnement-de-produits-solides-frewitt%20.asp>

[29] Site Internet de Quadro,, Disponible : <https://www.quadro.com/products/flexsift/>

[30] C. Schofield, « Assessing mixture by autocorrelation », « Transactions of the Institution of Chemical Engineers », 1970.

[31] R.J. Lantz & J.B. Schwartz, « Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets Volume 2 », New York, 1990.

[32] Site Internet de Servolift, Disponible

<https://www.servolift.de/fr/produits/melange/melangeur-de-conteneurs>

[33] Site Internet de IndiaMart, Disponible : <https://www.indiamart.com/proddetail/v-blender-9360867773.html>

[34] Site Internet de Freund Vector,, Disponible : https://www.freund-vector.com/product_category/high-shear-mixers-granumeist/

[35] Site Internet de Lödige, Disponible : <https://www.loedige.de/en/mischergranulatoren/ploughsharer-batch-mixer/>

[36] Site Internet de WelchDry Disponible <http://www.welchdry.com/rollercompaction.html>

[37] Site Internet Wikipedia, article : « Tablet press », Disponible https://en.wikipedia.org/wiki/Tablet_press

[38] Site Internet disponible: <https://www.hikma.com/fr-dz/page-daccueil/>

[39] Site internet disponible : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/flecaine-3747.html>

[40] <https://basedonneespublique>

medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61264178&typedoc=N

[41] Document interne à HIKMA : dossier maitre de fabrication de Flecatur 100 mg comprimé non enrobé sécable

[42] Document interne à HIKMA: procédure de contrôle Flecatur 100 mg comprimé non enrobé sécable

[43] Pharmacopée Européenne 7ème édition (2.9.40) uniformité des préparations unidoses (2011)