

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie intitulé :

**Validation du procédé de fabrication d'un médicament
fabriqué localement issu d'un transfert de technologie**

Présenté par

**Sameh BOUKLACHI
Hadjer HECHCHAD
Kawther MOULOUDI**

Encadré par

Dr. Sami ARIES

Soutenu le 06/09/2020

Devant le jury :

Président(e) :	Dr A.BOUCHEKCHOUK	Grade	Maitre-Assistante
Examineur :	Dr L.AZZOUZ	Grade	Maitre-Assistante
Promoteur :	Dr S.ARIES	Grade	Maitre-Assistant

Année : 2019 - 2020

Remerciements

Nous remercions dieu qui nous a donné la force et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à dieu en premier lieu, et au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à notre encadreur Dr. Sami ARIES, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons également à exprimer notre immense gratitude envers tous les membres du jury, qui ont accepté d'évaluer ce travail.

Nous désirons aussi remercier tous le personnel de Novapharm pour leur aide tout au long de notre stage et qui ont enrichis notre travail par toutes les informations et la documentation qu'ils ont fournis.

À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez, je vous aime, vous êtes ma fierté, qu'Allah vous protège et vous garde pour nous.

A mes très chers grands-parents, qui n'ont jamais cessé, de prier pour moi, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes chères sœurs Rayhane et Ikhlas, qui m'ont toujours encouragée.

A ma sœur jumelle Sara, ma confidente et ma source d'inspiration, pour ta patience à me soutenir et tes conseils précieux.

A mon cher ami Youcef, pour tout l'aide que tu m'as procuré et ton support à ce moment si particulier, pour ton écoute et ton soutien moral.

A mes chères collaboratrices Sameh et Kawther, pour leurs aide précieuse et leurs sympathie.

A toutes les personnes de ma grande famille.

A tous mes amis qui m'ont encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

Hadjer HECHHAD

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents,

Qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A ma grande mère bien aimée,

Qui a illuminé mon chemin par son douaa.

A mes frères et ma belle-sœur,

Pour leur soutien moral et leurs conseils précieux.

A mes collaboratrices,

Qui ont rendu ce travail tellement agréable.

A toute ma famille et mes amis,

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Kawther MOULOUDI



Dédicace

Je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude à :

A ma très chère mère : Khalida

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher père : Ali

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mes chers et adorables frères Mahieddine, Anis et Nadjib

Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A toute ma grande famille :

Ma grand-mère chérie, mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses mes chers cousins cousines, sans oublier à la mémoire de mes grands-pères et ma grand-mère, j'aurais tant aimé que vous soyez présents, que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À tous mes amis.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Et une spéciale dédicace à mes collaboratrices Hadjer et kawther qui ont rendu ce travail tellement agréable.

Sameh BOUKLACHI



Table des matières

ABBREVIATIONS

GLOSSAIRE

INTRODUCTION..... 1

OBJECTIF : ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

CHAPITRE I : GENERALITES ET CONTEXTES REGLEMENTAIRES 3

1 MEDICAMENT 3

1.1 DEFINITION DU MEDICAMENT : 3

1.1.1 A l'international : 3

1.1.2 Au niveau local « En Algérie » : 4

1.2 UN MEDICAMENT PEUT ETRE : 4

1.2.1 Médicament princeps : 4

1.2.2 Médicament générique : 4

1.2.3 Médicament biologique : 5

1.2.4 Médicament bio similaire : 5

1.2.5 Médicament orphelin : 5

1.2.6 Médicament à base de plantes : 6

1.2.7 Médicament essentiel : 6

1.2.8 Médicament radio pharmaceutique : 6

1.3 LES FORMES PHARMACEUTIQUES DU MEDICAMENT : 6

1.3.1 Les comprimés : 6

1.3.2 Les capsules : 6

1.3.3 Les préparations injectables : 7

1.3.4 Les collyres : 7

1.3.5 Les aérosols : 7

1.3.6 Les suspensions : 7

1.3.7 Les émulsions : 7

1.3.8 Les suppositoires : 7

1.3.9 Les pommades : 7

2 LES BASES REGLEMENTAIRES : 8

2.1 LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION : 8

2.2 LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRES : 8

2.3 AUTRES REFERENCES REGLEMENTAIRES : 8

2.3.1 Les pharmacopées : 8

2.3.2 Le comité international d'harmonisation ICH : 9

2.3.3 L'organisation internationale de standardisation ISO : 9

2.3.4 Le comité européen de normalisation CEN : 10

2.3.5 L'association française de normalisation AFNOR : 10

2.4 LA REGLEMENTATION EN ALGERIE : 10

2.4.1 Les autorités réglementaires : 10

2.4.2 BPF en Algérie : 12

CHAPITRE II : PROCESSUS DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS.....14

1 DEFINITION :14

2 LES PROCESSUS DE FABRICATION INDUSTRIELLE DES MEDICAMENTS SELON LA FORME PHARMACEUTIQUE : 15

2.1	LES COMPRIMES :	15
2.1.1	<i>Préparation de la poudre à comprimer :</i>	15
2.1.2	<i>Granulation de la poudre :</i>	15
2.1.3	<i>La compression :</i>	17
2.1.4	<i>Les traitements de finition : (polissage, enrobage, dessiccation, coloration, gravure ou impression) ...</i>	19
2.1.5	<i>Le conditionnement :</i>	19
2.2	LES PREPARATIONS PARENTERALES :	19
2.2.1	<i>Choix de la forme galénique :</i>	19
2.2.2	<i>Les excipients :</i>	19
2.2.2.1	Solvants :	19
2.2.2.2	Solubilisants :	20
2.2.2.3	Agents de surface :	20
2.2.2.4	Isotonisants :	20
2.2.2.5	Tampons :	20
2.2.2.6	Conservateurs :	20
2.2.3	<i>Fabrication et stérilisation :</i>	20
3	LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT :	26
3.1	DEVELOPPEMENT DE LA FORMULE « ÉTAPE DE FORMULATION » :	27
3.2	DEVELOPPEMENT DU PROCESSUS :	27
3.2.1	<i>Conception :</i>	28
3.2.2	<i>Remise en question des paramètres du processus :</i>	28
3.2.3	<i>Remise en question des paramètres critiques du processus (Caractérisation du processus).....</i>	28
3.2.4	<i>Vérification :</i>	29
3.2.5	<i>Documentation :</i>	30
3.3	DEVELOPPEMENT A GRANDE ECHELLE :	31
3.3.1	<i>Études de mise à l'échelle :</i>	32
3.3.2	<i>Les essais de qualification :</i>	32
3.3.3	<i>Validation du processus :</i>	33
3.3.4	<i>Autres types de validation :</i>	34
3.3.4.1	Validation des méthodes analytiques :	34
3.3.4.2	Validation des procédés de nettoyage :	36
3.3.4.3	Validation des systèmes informatisés :	36
3.3.5	<i>Document de base du produit :</i>	37
CHAPITRE III : ASSURANCE QUALITE ET VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION D'UN MEDICAMENT		39
1	NOTION DE LA QUALITE.....	39
2	SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE	39
3	MAITRISE DE LA QUALITE.....	41
4	VALIDATION DES PROCEDES :	41
4.1	VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION	41
4.1.1	<i>Définition.....</i>	41
4.1.2	<i>Protocole standard et critères à vérifier :</i>	42
4.1.3	<i>Les différents types de validation :</i>	43
4.1.3.1	La validation prospective :	43
4.1.3.2	La validation rétrospective :	43
4.1.3.3	La validation concomitante :	43
4.2	CONTROLE QUALITE « QC IN PROCESS »	44
4.2.1	<i>Définition :</i>	44
4.2.2	<i>Protocole standard et critères à vérifier :</i>	45
4.2.3	<i>Le contrôle qualité in process selon la forme pharmaceutique :</i>	47
4.2.3.1	Les comprimés :	48

4.2.3.2	Les capsules :	51
4.2.3.3	Les poudres :.....	51
4.2.3.4	Les gommes à mâcher	51
4.2.3.5	Les lyophilisats	51
4.2.3.6	Les préparations parentérales	52
4.2.3.7	Les suppositoires.....	53
4.2.3.8	Les préparations vaginales.....	53
4.2.3.9	Les collyres :.....	53
4.2.3.10	Les préparations percutanées :.....	54
5	PROTOCOLE DE VALIDATION DE LA FORME SOLIDE :	55
5.1	<i>Validation des matières premières :.....</i>	<i>55</i>
5.2	<i>Validation des méthodes analytiques :.....</i>	<i>57</i>
5.3	<i>Validation des équipements/installations :</i>	<i>57</i>
5.4	<i>Définition et contrôle des variables de processus :</i>	<i>57</i>
5.5	<i>Lignes directrices pour la validation des formes solides :</i>	<i>59</i>
	CHAPITRE IV : TRANSFERT DE TECHNOLOGIE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	71
1	DEFINITION :	71
2	DIFFERENTS TYPES DE TRANSFERT DE TECHNOLOGIE	71
2.1	CONCESSION D'UNE LICENCE A UN TIERS :.....	71
2.2	CONCESSION D'UNE LICENCE A UNE FILIALE INDUSTRIELLE A 100 % :.....	71
2.3	CONCESSION D'UNE LICENCE A UNE JOINT-VENTURE (FILIALE COMMUNE) :	72
2.4	AUTRES :	72
2.4.1	<i>Accord de communication de "know-how" ou savoir-faire (secrets commerciaux) :</i>	<i>72</i>
2.4.2	<i>Contrats du transfert de technologie concernant la vente de projets industriels, des biens d'équipements :.....</i>	<i>72</i>
3	LES PRINCIPES ET LES EXIGENCES GENERALES NECESSAIRES POUR LE TRANSFERT DE TECHNOLOGIE :	75
4	LES CRITERES DE REUSSITE DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE :.....	75
5	LES AVANTAGES DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE :	76
6	LE PROCESSUS D'UN TRANSFERT DE TECHNOLOGIE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :	76
6.1	MISE EN PLACE D'UNE EQUIPE :	78
6.2	EVALUATION DU RISQUE :	78
6.3	PLANIFICATION DE L'OPERATION : LA PLANIFICATION DE L'OPERATION PAR LE TRANSFERT DE TOUTE LA DOCUMENTATION REQUISE. 80	
6.4	TRANSFERT DU PROCEDE DE FABRICATION :	80
6.4.1	<i>Production :</i>	<i>80</i>
6.4.2	<i>Matériaux de départ :</i>	<i>81</i>
6.4.3	<i>Information sur le processus et les produits fins :</i>	<i>81</i>
6.4.4	<i>Emballage :.....</i>	<i>81</i>
6.4.5	<i>Nettoyage :.....</i>	<i>82</i>
6.4.6	<i>Mise en œuvre de système de traitement d'emballage et de nettoyage :</i>	<i>82</i>
6.4.7	<i>Locaux et équipements :.....</i>	<i>82</i>
6.5	TRANSFERT ANALYTIQUE :	83
7	DOCUMENTATION :	88
	CHAPITRE V : CAS PRATIQUE DU GLUCOPHAGE.....	90
1	PRESENTATION DE L'ORGANISME D'ACCUEIL :	90
2	PROCEDE DE FABRICATION DU GLUCOPHAGE 850 MG :	90

2.1	LA PESEE :.....	90
2.1.1	<i>Pesée des excipients</i> :.....	90
2.1.2	<i>Pesée du principe actif</i> :.....	91
2.2	LA GRANULATION PAR VOIE HUMIDE :.....	91
2.3	LA COMPRESSION :.....	91
2.4	PELLICULAGE :.....	92
2.5	CONDITIONNEMENT PRIMAIRE :.....	92
2.6	CONDITIONNEMENT SECONDAIRE :.....	92
2.7	CONTROLE IN PROCESS (IPC) :.....	94
3	TRANSFERT DE TECHNOLOGIE : CAS DU GLUCOPHAGE	98
3.1	LA REGLEMENTATION ALGERIENNE :.....	98
3.2	HISTORIQUE DU TRANSFERT DU GLUCOPHAGE EN ALGERIE :.....	98
3.3	LES GRANDES LIGNES DU PLAN DE TRANSFERT :.....	98
3.4	LES PROCEDURES REALISEES AVANT LE TRANSFERT :.....	99
3.4.1	<i>Etude d'évaluation du risque et mesures préventives mises en place</i> :.....	99
3.4.2	<i>Audit qualité</i> :.....	99
3.4.3	<i>Signature du contrat de sous-traitance</i> :.....	100
3.4.4	<i>Structure de l'équipe projet</i> :.....	101
3.5	DOCUMENTATION NECESSAIRE :.....	101
3.5.1	<i>Gap analysis Report</i> :.....	101
3.5.2	<i>Technology Transfer Master Plan « TTMP »</i> :.....	102
3.6	LES ETAPES D'EXECUTION DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE :.....	103
3.6.1	<i>Le transfert des méthodes analytiques</i> :.....	103
3.6.1.1	La méthode analytique :.....	103
3.6.1.2	Le transfert de la méthode :.....	103
3.6.1.3	Protocole de transfert de la méthode :.....	103
3.6.1.4	Composantes du protocole de transfert :.....	103
3.6.1.5	Approches générales des transferts :.....	104
3.6.2	<i>Validation des méthodes analytiques</i> :.....	104
3.6.3	<i>Approbation du transfert</i> :.....	105
3.6.4	<i>Le transfert du procédé de fabrication</i> :.....	105
4	PROTOCOLE DE VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DU GLUCOPHAGE 850 MG :.....	106
4.1	VALIDATION DE LA MATIERE PREMIERE :.....	106
4.1.1	<i>Le principe actif</i> :.....	106
4.1.2	<i>Les excipients</i> :.....	107
4.2	QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS :.....	108
4.3	VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION PROPREMENT DIT :.....	108
4.3.1	<i>Granulation</i> :.....	112
4.3.1.1	Préparation de la solution de mouillage :.....	112
4.3.1.2	Mouillage et granulation :.....	112
4.3.2	<i>Séchage</i> :.....	112
4.3.3	<i>Calibration/ Lubrification</i> :.....	113
4.3.4	<i>Mélange final</i> :.....	113
4.3.5	<i>Compression</i> :.....	114
4.3.6	<i>Pelliculage</i> :.....	115
4.3.6.1	Solution de pelliculage :.....	115
4.3.6.2	Pelliculage :.....	116
4.3.7	<i>Conclusion des essais</i> :.....	116
5	DOCUMENTATIONS :	118
	DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS.....	119

CONCLUSION..... I
BIBLIOGRAPHIE II

Liste des tableaux

Tableau I: zones d'atmosphère contrôlée: nombre maximal de particules autorisé	21
Tableau II: zone d'atmosphère contrôlée: limite de contamination bactérienne.....	21
Tableau III: procédés d'obtention des préparations stériles.....	21
Tableau IV: analyse typique de vérification du processus d'une forme solide	29
Tableau V: les variables et les réponses typiques pour une forme de dosage solide granulée	31
Tableau VI: contrôle qualité in process selon la forme pharmaceutique	47
Tableau VII: les avantages du transfert de technologie.....	76
Tableau VIII: les différents tests et critères d'acceptation possibles pour les principales méthodes d'analyse	84
Tableau IX: exemple de document pour le transfert de technologie	88
Tableau X: la pesée des excipients	90
Tableau XI: les excipients utilisés dans la formule du Glucophage	107
Tableau XII: les paramètres critiques de la préparation de la solution de mouillage PVP K30.....	112
Tableau XIII: paramètres critiques de la granulation (cas Glucophage)	112
Tableau XIV: les paramètres critiques du séchage (cas de Glucophage)	113
Tableau XV: les paramètres critiques de la calibration/ lubrification (cas de Glucophage)	113
Tableau XVI: paramètres critiques du mélange final (cas du Glucophage).....	113
Tableau XVII: résultats d'analyse de l'humidité résiduelle (cas Glucophage)	114
Tableau XVIII: paramètres critiques de la compression (cas Glucophage)	114
Tableau XIX: le rendement et la réconciliation pour chaque lot (cas Glucophage)	114
Tableau XX: tableau récapitulatif des résultats de la compression (cas Glucophage)	115
Tableau XXI: les paramètres critiques de la préparation de la solution de pelliculage	115
Tableau XXII: paramètres critiques du pelliculage (cas Glucophage)	116
Tableau XXIII: tableau récapitulatif des variables de contrôle et attribuées qualité	117

Liste des figures

Figure 1: représentation schématique des éléments d'un processus	14
Figure 2: représentation schématique d'un granulateur rotatif	16
Figure 3: représentation schématique d'un granulateur oscillant	17
Figure 4: représentation schématique des éléments essentiels d'une machine à comprimer alternative	18
Figure 5: vue réelle d'une tourelle de machine à comprimer rotative	18
Figure 6: produits stérilisés dans leur récipient final: exemple des solutions injectables	22
Figure 7: préparations aseptiques: exemple des poudres	23
Figure 8: choix du procédé de stérilisation pour les produits à base aqueuse (EMEA 2000)	25
Figure 9: choix du procédé de stérilisation pour les liquides non aqueux, les semi-solides et les poudres sèches (EMEA 2000).....	26
Figure 10: protocole standard et critère à vérifier	46
Figure 11: validation de nouveaux procédés	60
Figure 12: validation des procédés existants	61
Figure 13: évaluation préalable d'un projet d'association pour un transfert de technologie	74
Figure 14: schéma bilan des différentes étapes d'un transfert de technologie.....	77
Figure 15: schéma représentatif du processus de gestion de risque lors du transfert de technologie	79
Figure 16: schéma récapitulatif du protocole du transfert de technologie	88
Figure 17: schéma récapitulatif du processus de fabrication du Glucophage	93
Figure 18: duromètre (testeur de dureté)	94
Figure 19: balance analytique	95
Figure 20: pied à coulisse	95
Figure 21: friabilimètre	96
Figure 22: appareil à délitement	96
Figure 23: schéma récapitulatif du contrôle in process (IPC) pour le Glucophage	97
Figure 24: schéma de l'audit qualité effectué par Merck	100
Figure 25: analyse des écarts entre Merck et Novapharm	102
Figure 26: tableau représentatif des équipements utiliser par Novapharm.....	108
Figure 27: schéma récapitulatif du procédé de fabrication du Glucophage, les essais en cours de fabrication et sur le produit fini.....	109
Figure 28: organigramme de fabrication de Glucophage	110
Figure 29: diagramme cause à effet (cas Glucophage)	111

Abbreviations

AOAC	Association Américaine des Chimistes analytiques Officiels
API	Actif Pharmaceutical Ingredient
ARITT	Agence Regional pour l'Innovation et le Transfert de Technologie
BPC	Bonnes PratiquesCliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CEI	Commission Electro technique Internationale
cGMP	current Good Manufacturing Practices
Cp	Comprimé
CMO	Contract Manufacturing Organization
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary use
EN	European Norm
EPA	Agence Américaine de Protection de l'Environnement
FDA	Food and Drug Administration
GAMP	Good Automated Manufacturing Practices
HES	Hygiène et Sécurité de l'Environnement
IPQC	In Process Quality Control
IQC	Incoming Quality Control
ISO	Organisation Internationale de Standardisation
LCQ d	Laboratoire de Contrôle Qualité du Donneur
LCQ r	Laboratoire de Contrôle Qualité du Receveur
LOD	Loss On Drying
NF	Norme Française
NIR	Near-Infrared Spectroscopy
OQC	Outgoing Quality Control
PCR	Polymerase Chain Reaction
PES	Procédures d'Exploitation Standard
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QM	Qualification de Maintenance
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
RCRA	Resource Conservation and Recovery Act
UE	Unité d'Envoie
UR	Unité de Réception

Glossaire

Audit qualité : processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure de critères d'audit elles sont satisfaites. ¹

Certificat d'analyse : un document reprenant les résultats des contrôles d'identité et de qualité du lot de la matière première, effectués selon des méthodes correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques fournies par un laboratoire. ²

CQC : Caractéristique Qualitative Critique : propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait figurer dans une limite, une gamme ou une distribution approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit. (ICH Q8) ³

GAP analysis : l'analyse des écarts : est une méthode d'évaluation des différences de performance entre les systèmes d'information ou les applications logicielles d'une entreprise afin de déterminer si les exigences de l'entreprise sont satisfaites et, dans le cas contraire, quelles mesures doivent être prises pour qu'elles le soient avec succès.

NF, EN, ISO9000 : Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire : est une norme internationale qui spécifie les termes et définitions s'appliquant à toutes les normes relatives au management de la qualité et aux systèmes de management de la qualité élaborées par l'ISO/TC 176 ⁴

PCP : Paramètre Critique du Procédé : Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique, et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée. (ICH Q8) ⁵

Quality agreement : l'agrément qualité : est un outil essentiel pour assurer une relation fructueuse entre le propriétaire et l'installation sous contrat. Dans le cadre d'un modèle de système de qualité global, le propriétaire doit utiliser un agrément qualité écrit lorsqu'il fait appel aux services d'un établissement contractuel, afin que les rôles/responsabilités respectifs liés aux BPF entre le propriétaire et l'établissement contractuel soient clairement définis pour les services à fournir.

¹ La norme ISO 9000- 2000

² Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, circulaire n° 591

³ ICH Guidelines, Quality Guidelines, Q8 Pharmaceutical Development

⁴ ISO [site web]. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 18/02/2020.

⁵ ICH Guidelines, Quality Guidelines, Q8 Pharmaceutical Development

Introduction

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine et vétérinaire.

C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement, au monde. Ce qui est aussi le cas en Algérie, elle est l'un des secteurs qui se développe le mieux dans le pays ; elle a réalisé une progression phénoménale lors de cette dernière décennie. La production locale a connu, une croissance très soutenue passant de 473 millions de dollars en 2008 à près de deux milliards de dollars en 2017, grâce au soutien de l'Etat qui encourage les investissements privés que ça soit la production des génériques ou la réalisation des transferts de technologie ; et cela par l'application de l'arrêté du ministère de santé du 30 octobre 2008 qui se base principalement :

- À l'interdiction de l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine fabriqué en Algérie, les produits pour lesquels les fabricants locaux ont pris un engagement de production susceptible à satisfaire les besoins du marché, seront inscrits sur une liste des produits interdits à l'importation, régulièrement réactualisée.
- À la fixation du cahier des conditions techniques à l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine, l'importateur doit s'engager à investir dans un délai de 2 ans dans la production nationale de produits équivalent importés, autrement dit réaliser un transfert de technologie qui a pris aujourd'hui une grande place dans l'industrie pharmaceutique algérienne.

Cette réglementation adoptée a permis, la couverture de plus de 50% des besoins en matière de médicaments en disposant d'une centaine d'unités qui fabriquent près de 2000 produits pharmaceutiques. Dont certains font toujours du conditionnement, et d'autres du full process, la grande réussite aujourd'hui est que les principaux acteurs de la production locale des médicaments c'est des fabricants full process, donc de la matière première au produit fini.

Dans toute industrie productive ou même de transformation y compris l'industrie Pharmaceutique la validation des procédés de Fabrication est une étape incontournable de par son importance majeure dans le système qualité mais aussi son aspect règlementaire et pratique. La validation s'effectue afin de confirmer ou éventuellement infirmer que les procédés de fabrication ont été mis au point selon les règles et qu'ils sont maîtrisés. Plus précisément c'est une preuve documentée qu'un procédé particulier donnera constamment un produit conforme à des spécifications et à des caractéristiques de qualité prédéterminées.

Problématique :

L'Industrie Pharmaceutique Algérienne est une industrie florissante et d'avenir qui demeure aujourd'hui livrée à soit même et manque terriblement d'accompagnement.

Notre problématique se résume en l'absence de cadre réglementaire permettant l'accompagnement et le contrôle des opérations de production des médicaments en Algérie par les autorités locales.

Cela nous pousse à aborder les points suivants, jugés critiques pour notre travail :

- Comment se fait-il la validation des procédés de fabrication des médicaments en Algérie ?
- Quelles sont les références réglementaires adoptées en l'absence de guidelines locaux ?
- Comment font-ils les producteurs locaux face aux différents challenges et risques des transferts de technologie ?
- Quel accompagnement technique offre nos autorités aux fabricants locaux ?
- Que peut-on tirer comme recommandations des expériences à l'International en la matière afin d'améliorer la situation actuelle ?

Nous proposons les hypothèses suivantes :

- La validation des procédés de fabrication se fait selon les recommandations internationales et en fonction des capacités de l'entreprise.
- L'absence de moyens et textes pour le contrôle ne permet pas une évaluation de la situation réelle.
- Le fabricant est livré à soit même dans toute opération de Transfert de Technologie et prend beaucoup de risques.
- Absence d'un cadre réglementaire clair permettant à l'état d'accompagner, évaluer et juger le développement de ce secteur.

Objectifs de la recherche :

A travers notre recherche, nous visons à atteindre un certain nombre d'objectifs, notamment :

- Identifier les méthodes de validation des procédés de fabrication selon les réglementations internationales.
- Souligner l'impact du système qualité de la gestion des opérations de validation et de transfert de technologies.
- Identifier les étapes critiques des opérations de transfert de technologie.
- Détailler le protocole de transfert de technologie tout en abordant les risques pour le fabricant local.
- Analyser et discuter notre cas d'étude afin de sortir avec des recommandations d'amélioration.

CHAPITRE I : GENERALITES ET CONTEXTES REGLEMENTAIRES

1 Médicament

1.1 Définition du médicament :

1.1.1 A l'international :

- OMS

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme.⁶

- US FDA :

Un médicament est défini comme :

- Une substance reconnue par une pharmacopée ou un formulaire officiel.
- Substance destinée à être utilisée dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie.
- Une substance (autre que la nourriture) destinée à affecter la structure ou toute fonction du corps.
- Substance destinée à être utilisée en tant que composant d'un médicament mais pas en tant qu'appareil ou composant, pièce ou accessoire d'un appareil.
- Les produits biologiques sont inclus dans cette définition et sont généralement couverts par les mêmes lois et réglementations, mais des différences existent en ce qui concerne leurs procédés de fabrication (procédé chimique par opposition au procédé biologique).⁷

- EMA :

Substance ou combinaison de substances destinée à traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie ou à rétablir, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.⁸

⁶Institut international de recherche anticontrefaçon du médicament [Site Web], <http://www.iracm.com/>, consulté le 17/01/2020.

⁷FDA [site web], <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms>, 2017, consulté le 17/01/2020.

⁸Agence européenne de médicament [Site Web], <https://www.ema.europa.eu/>, consulté le 17/01/2020

1.1.2 Au niveau local « En Algérie » :

Le médicament, au sens de la présente loi, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques.

Sont considérés également comme médicaments, notamment :

- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine.
- Les produits stables dérivés du sang.
- Les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale.
- Les gaz médicaux.

Sont assimilés à des médicaments, notamment :

- Les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire.⁹

1.2 Un médicament peut être :

1.2.1 Médicament princeps :

Un médicament original, également désigné comme médicament « de référence », « innovant » ou « princeps », est un médicament dont la substance active (ou un nouveau dosage ou une nouvelle présentation) n'a pas encore été utilisée comme médicament à usage humain pour l'indication donnée. Les informations que le laboratoire doit fournir à l'Autorité Nationale de Réglementation sont obtenues grâce à des études spécifiques réalisées avec cette substance :

- Des études précliniques sur des cellules et sur des animaux, puis
- Des études cliniques sur des groupes de personnes saines (phase I), puis sur des groupes de plus en plus importants de personnes souffrant de la pathologie que le nouveau médicament est destiné à soigner (phases II et III).¹⁰

1.2.2 Médicament générique :

Un médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public.¹¹

⁹Article 208,209 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46,16 Dhou El Kaâda 1439, 29 juillet 2018.

¹⁰Jacques Pinel, Les médicaments de contrefaçons et sous standards : un danger de mort ,2016.

Le médicament générique est une notion aujourd’hui très encadrée : c’est une copie d’un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence.¹²

1.2.3 Médicament biologique :

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. La caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

1.2.4 Médicament bio similaire :

Un médicament biologique similaire « bio similaire » est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication.¹³

1.2.5 Médicament orphelin :

Les médicaments orphelins, terme apparu dans les années quatre-vingts aux Etats-Unis (OrphanDrugs) représentent un ensemble de médicaments dépourvus de “ parents ” industriels, car ne possédant pas d’intérêt commercial dans le cadre d'une économie de marché libérale. Par extension, ils sont considérés comme destinés au traitement de pathologies rares, dès lors elles-mêmes orphelines, lorsque la molécule présentant une action thérapeutique n'est pas disponible sur le marché commercial.

14

¹¹ANSM [Site web].[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0), consulté le 20/01/2020

¹²Rapport ANSM, Les médicaments génériques : des médicaments à part entière, Décembre 2012.

¹³VIDAL [Site web].<https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id13307.htm#medicaments>, Février 2020 consulté le 02/03/2020.

¹⁴FARGEOT Catherine MEDICAMENTS ORPHELINS : DE LA VISÉE ETHIQUE A LA REALISATION PRATIQUE,1994.

1.2.6 Médicament à base de plantes :

Ce sont des produits médicinaux finis qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations.¹⁵

1.2.7 Médicament essentiel :

Ce sont des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité.

Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté¹⁶.

1.2.8 Médicament radio pharmaceutique :

Un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément. Ces médicaments sont destinés à la médecine nucléaire, qui utilise des sources non scellées dans le but de pratiquer un traitement ou d'établir un diagnostic in vivo (imagerie ou exploration fonctionnelle).¹⁷

1.3 Les formes pharmaceutiques du médicament :¹⁸

1.3.1 Les comprimés :

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, de forme variée, obtenues en agglomérant par compression des substances médicamenteuses sèches, avec ou sans adjuvant.

1.3.2 Les capsules :

Ce sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, généralement à base de gélatine, contenant une dose unitaire de principe actif et destinées à l'administration par voie orale. Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou pâteux. Le principe actif est libéré après altération de l'enveloppe par les sucs digestifs. Il existe deux catégories de capsules, les capsules à enveloppe dure ou gélule et les capsules à enveloppe molle.

¹⁵Organisation mondiale de la santé [Site Web] https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/, 2000, consulté le 20/01/2020.

¹⁶WHO [Site web], https://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/, consulté le 20/01/2020.

¹⁷Guillemain Joël ; Académie nationale de Pharmacie : Radio pharmaceutiques, 17 Mai 2017

¹⁸DENINE Rachid, Cours de pharmacie galénique : office des publications universitaires, 09/2014

1.3.3 Les préparations injectables :

Ce sont des solutions, des émulsions et des suspensions, stériles, destinées à être introduites dans l'organisme par voie transcutanée. Elles sont conditionnées dans des récipients clos et transparents. On peut leur ajouter les poudres destinées à être mises en solution ou en suspension au moment de l'emploi.

1.3.4 Les collyres :

Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire. La ou les substances médicamenteuses stériles peuvent être présentées à l'état sec et être mises en solution ou suspension dans le liquide stérile approprié, immédiatement avant l'emploi.

1.3.5 Les aérosols :

La pharmacopée française définit les aérosols médicamenteux comme des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquides dont le diamètre moyen est inférieur à 5 micron mais voisin de cette valeur. Ils sont utilisés pour introduire des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans rétention préalable dans les voies respiratoires supérieures.

1.3.6 Les suspensions :

Les suspensions sont des dispersions de solides finement divisés dans un solvant dans lequel ils ne sont pas solubles. Ces suspensions sont des systèmes à deux phases, une phase discontinue, dispersée, interne constituée par le solide, et une phase continue, dispersante, externe constituée par le solvant, qui est le plus souvent de l'eau. Une suspension est une forme multi dose.

1.3.7 Les émulsions :

Ce sont des systèmes dispersés constitués par un premier liquide divisé sous forme de fines gouttelettes dans un second liquide non miscible au premier.

1.3.8 Les suppositoires :

Ce sont des préparations de consistance solide contenant chacune une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou le plus souvent générale.

1.3.9 Les pommades :

Ce sont des préparations de consistance semi solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses en vue, le plus souvent, de réaliser une action locale, rarement pour permettre une pénétration percutanée de principes actifs.

2 Les bases réglementaires :

2.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

C'est l'un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication : un processus de fabrication déterminé ; des étapes de fabrication critiques validées ; des locaux, un stockage et un transport convenables ; un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné ; des installations de laboratoire suffisantes ; des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ; des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ; la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots ; des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes.¹⁹

2.2 Les Bonnes Pratiques de Laboratoires :

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

La finalité des BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Ainsi reconnues au niveau international elles permettent de limiter la reproduction d'études équivalentes et de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire.²⁰

2.3 Autres Références réglementaires :

2.3.1 Les pharmacopées :

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,
- Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

- **La pharmacopée européenne :**

¹⁹OMS, Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), partie 2 : validation, Mai 2001

²⁰ANSM[Site Web],[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/5), consulté le 22/01/2020

Les normes de la pharmacopée européenne s'appliquent régulièrement à l'ensemble des états membres signataires de la convention pour l'élaboration de la pharmacopée européenne.

- **La pharmacopée américaine :**

La pharmacopée américaine (US Pharmacopeia ou USP) a été créée en 1820. C'est une organisation scientifique indépendante à but non lucratif - un tiers important qui est impartial et non motivé par la politique ou le profit. La rigueur scientifique est au cœur du processus d'élaboration de normes de l'USP, qui est transparent et englobe les diverses perspectives mondiales du gouvernement, du monde universitaire, de la société civile et de l'industrie. Ces normes sont publiques et « open source » et constituent une ressource importante pour garantir que des médicaments sûrs et de qualité parviennent aux patients.²¹

- **Autres :**

La pharmacopée japonaise (JP) est avec la pharmacopée européenne et la pharmacopée américaine (USP), les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes (ICH).²²

2.3.2 Le comité international d'harmonisation ICH :

L'ICH est un comité créé à l'initiative de la CEE et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats-Unis, le Japon et l'union européenne. Des délégués de l'industrie et des autorités nationales y participent si les documents de l'ICH traitent initialement des exigences requises au niveau des nouveaux médicaments, ils ont également une conséquence au niveau des produits génériques. Les guidelines ICH sont très utiles pour R&D. Ils peuvent être opposables (stabilité, validation, techniques d'analyse...). Le rôle des ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

2.3.3 L'organisation internationale de standardisation ISO :

Les normes ISO sont des référentiels exigeants et reconnus au niveau international qui concernent toutes les phases qui vont de l'identification initiale des exigences et des attentes du client jusqu'à sa satisfaction finale. Ainsi la certification formalise et systématise une culture d'entreprise tournée en priorité vers le client.

C'est un indicateur objectif et approuvé d'un niveau de qualité atteint par l'organisme (il faut mesurer pour progresser). Cet objectif est considéré comme un projet fédérateur pour l'ensemble des acteurs : « on ne connaît pas le monde vers lequel on va, il faut se saisir du futur que l'on veut avoir » (H. Serieyx).²³

²¹USP[Site Web] <https://www.usp.org/200-anniversary/usp-building-trust-for-200-years>, consulté le 30/01/2020.

²²WEHRLE(Pascal), Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique, MALOINE, Paris, 2007

²³WEHRLE(Pascal), Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique, MALOINE, Paris, 2007

2.3.4 Le comité européen de normalisation CEN :

Le Comité européen de normalisation, est une association qui regroupe les organismes nationaux de normalisation de 34 pays européens. Le CEN fournit une plate-forme pour l'élaboration de normes européennes et d'autres documents techniques concernant divers types de produits, matériaux, services et processus.²⁴

2.3.5 L'association française de normalisation AFNOR :

AFNOR est une association régie par la loi de 1901, composée de près de 2500 entreprises adhérentes. Sa mission est d'animer et de coordonner le processus d'élaboration des normes et de promouvoir leur application.

Reconnue par les pouvoirs publics – qui ont confié au ministère chargé de l'industrie un rôle de coordination interministérielle et de contrôle- AFNOR est le noyau central du système français de normalisation. Rassemblant autour d'elle tous les grands acteurs socio-économiques, elle est à l'écoute de leur besoin et collabore étroitement avec les 25 bureaux de normalisation et autres instances professionnelles. Elle développe une collection de normes répondant à leurs objectifs stratégiques.

AFNOR est représentée sur l'ensemble du territoire français et à l'étranger.²⁵

2.4 La réglementation en Algérie :

2.4.1 Les autorités réglementaires :

❖ ANPP

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques est un établissement public à gestion spécifique doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

L'agence assure, notamment une mission de service public en matière d'enregistrement, d'homologation et de contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

Les missions, l'organisation et le fonctionnement de cette agence sont définis par voie réglementaire.²⁶

❖ LNCPP

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargée de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.²⁷

L'administration responsable du contrôle régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments (direction de la pharmacie, ministère de la santé) est chargée, en coordination avec le LNCPP :

²⁴CEN [Site web].<https://www.cen.eu/about/Pages/default.aspx>, consulté le 23/01/2020.

²⁵ISO [Site web].<https://www.iso.org/fr/member/1738.html>, consulté le 23/01/2020.

²⁶ JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°46, 16 Dhou El Kaada 1439, 29 juillet 2018

²⁷LNCPP [Site web].<http://www.lncpp.dz/>, consulté le 23/01/2020.

- du contrôle réglementaire des médicaments,
- de l'évaluation, l'homologation (dispositifs médicaux) ou l'enregistrement (produits pharmaceutiques), la révision, et le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché,
- du suivi du contrôle de la qualité et de l'inspection.

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques a pour missions principales le contrôle de qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques ainsi que la recherche et la formation.

Le LNCPP est chargé de :

- L'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement.
- l'élaboration de méthodes et de techniques de référence à l'échelle nationale.
- la tenue et la mise à jour d'une banque de données techniques relatives aux normes et aux méthodes de prélèvement, d'échantillonnage et de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.
- la surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés.
- La recherche technique et scientifique.
- La réalisation de toute étude en rapport avec la mission.
- La formation technique.²⁸

❖ ANS

L'Agence Nationale du Sang est un établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministre de la Santé et est situé à Alger.

L'Agence Nationale du Sang assure tous les besoins nationaux en sang, ainsi que le contrôle des dérivés sanguins stables. Elle œuvre à développer les activités de la transfusion sanguine afin d'assurer l'approvisionnement en sang et de ses produits pour répondre aux besoins de tous les patients, en tant qu'opérateur exclusif en matière de sang, elle exerce ses fonctions sur l'ensemble du territoire national. L'agence a comme missions en relation avec l'industrie pharmaceutique :

- La préparation de plasma à usage industriel ;
- La promotion, le développement et la fabrication des réactifs destinés à la qualification biologique du sang et de ses dérivés ;
- Le contrôle des médicaments dérivés sanguins stables.²⁹

❖ Institut Pasteur

L'Institut Pasteur d'Algérie est un établissement public à caractère industriel et commercial, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

²⁸ **Gazette labo** (Juillet 2007 - n°11) [Site web]. <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lncpp.htm>, consulté le 24/01/2020.

²⁹ **Agence Nationale du Sang** [Site web]. <http://www.ans.dz/index.php/fr/ans/presentation/histoire>, consulté le 24/01/2020.

L'Institut Pasteur d'Algérie fait partie, du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), dont la coordination est assurée par l'Institut Pasteur de Paris. Leur objectif commun est d'élaborer un programme de coopération scientifique notamment pour : La protection de la santé publique, en particulier pour la surveillance et le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses et parasitaires (Sida, grippe, tuberculose, paludisme, choléra, etc.); La participation aux grands programmes internationaux ou régionaux de recherche (recherches cliniques, enquêtes épidémiologiques, recherches fondamentales, etc.); La formation du personnel scientifique (biologistes, chercheurs et techniciens) dans le cadre de leur activité de santé publique et de recherche.

L'institut a pour missions, en matière **industrielle**, commerciale et de prestations de services :

- D'offrir une contribution d'expertise et de conseil à toute institution, administration ou entreprise, notamment par l'organisation de missions d'études, de recherches et d'enquêtes et par l'utilisation de ses laboratoires et installations de recherche, de référence, de contrôle, de développement et de production.
- De développer, de produire ou faire produire, d'importer ou d'exporter, de distribuer ou faire distribuer les sérums, les vaccins et autres produits biologiques à usage humain et vétérinaire ainsi que les réactifs de diagnostic.
- De procéder au contrôle des sérums, vaccins et produits biologiques à usage humain et vétérinaire.
- De promouvoir à la sélection des souches vaccinales et/ou à caractère industriel.
- De promouvoir à la sélection, la production, l'importation, l'exportation et la distribution des animaux de laboratoire.³⁰

2.4.2 BPF en Algérie :

La réglementation algérienne du médicament contient de Bonnes Pratiques de Fabrication, de Conditionnement, de Stockage et de Contrôle de Qualité dans l'Arrêté n°57 du 23 juillet 1995. Ces BPF sont détaillées. Elles contiennent des règles concernant :

1) le personnel (obligation d'établir un organigramme, description des tâches du département de contrôle de qualité) et l'hygiène du personnel (vêtements protecteurs, interdiction de fumer ou de contact direct entre les mains du personnel et les produits, etc.);

2) les locaux : (éclairage, température, humidité, ventilation, entrée de personnes non-autorisées ; zones de production, zones de stockage, zone de contrôle de la qualité et zones annexes) et le matériel (p. ex. entretien, nettoyage, vérification du matériel de mesure, pesée ou contrôle, étiquetage des tuyaux et robinets inamovibles);

3) la production : (protection contre la contamination microbienne, protection contre la poussière, étiquetage des produits, récipients et matériaux, prévention des contaminations croisées, validation selon les processus définis, contrôle et étiquetage des matières premières, contrôle des articles de conditionnement);

4) le contrôle de la qualité : ce contrôle concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières

³⁰ Institut Pasteur d'Algérie [Site web]. <https://www.pasteur.dz/fr/presentation/historique>, consulté le 24/01/2020

et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante ;

5) la documentation (documents nécessaires, spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement, spécifications pour les produits intermédiaires et en vrac, formule de fabrication et instructions de fabrication, instructions de conditionnement, dossiers de fabrication, dossiers de conditionnement de l'eau, procédures et enregistrement, réception, échantillonnage, contrôle, autres documents) ;

6) réclamations et rappels de médicaments (système d'enregistrement et de traitement des réclamations et système de rappel des médicaments supposés défectueux ou suspectés l'être ; procédures écrites, contrôles et mises à jour) ;

7) auto-inspection (doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPF ; elle doit faire l'objet d'un compte-rendu et contenir toutes les observations faites pendant l'auto-inspection et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives ; des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés³¹.

³¹Conseil de la concurrence, ÉTUDE SECTORIELLE SUR LA CONCURRENTIABILITÉ DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN EN ALGÉRIE, 2015.

CHAPITRE II : PROCESSUS DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS

1 Définition :

Avant qu'un programme de validation de processus puisse commencer, il faut définir clairement le processus.

Selon la norme ISO 9001 le processus est un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie.

Les éléments d'entrée d'un processus sont généralement les éléments de sortie d'autres processus.

Il peut arriver que certains éléments d'entrée deviennent des éléments de sortie sans aucune transformation. Par exemple : un plan utilisé dans un processus de fabrication, un relevé des exigences client, ou un catalyseur dans un processus chimique ne sont pas nécessairement modifiés dans le processus de fabrication mais ils y participent largement.

Les processus d'un organisme sont planifiés et mis en œuvre dans des conditions maîtrisées afin d'apporter une valeur ajoutée.³²

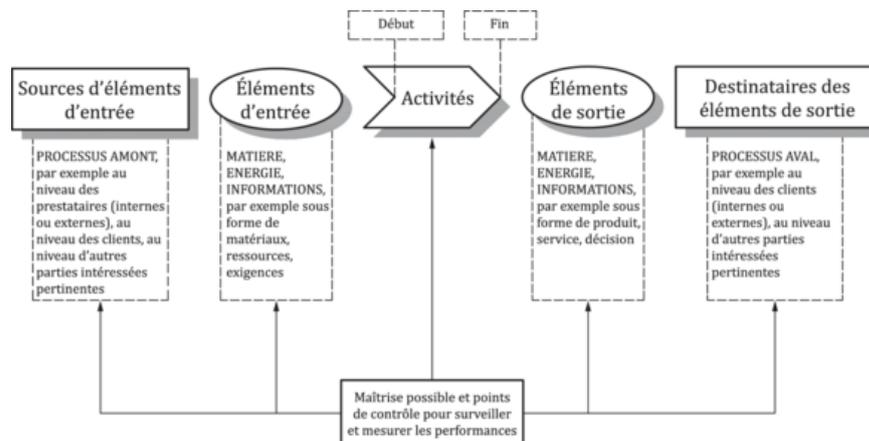


Figure 1: représentation schématique des éléments d'un processus

³² Certification QSE, Certification-qse.com

2 Les processus de fabrication industrielle des médicaments selon la forme pharmaceutique :

2.1 Les comprimés :

2.1.1 Préparation de la poudre à comprimer :

La mise en forme d'un comprimé repose sur la formulation du mélange constitué de(s) principe(s) et des excipients qui sont des agents :

- Diluants :

Ils ont pour but d'augmenter le volume de la poudre médicamenteuse, en l'amenant à une valeur suffisante permettant la compression dans les appareils industriels classiques. On utilise des amidons, des sucres et des substances minérales.

- Liants ou agglutinants :

Ils sont capables de lier entre elles les particules de substances médicamenteuses qui ne pourraient pas s'agglutiner solidement quelle que soit la pression exercée. On peut citer les gommes arabiques et adragante, méthyl cellulose et carboxyméthylcellulose, empois d'amidon, PEM 4000 et 6000, polyvidone.

- Lubrifiants :

Ils jouent un triple rôle, ils améliorent la fluidité du grain en permettant le glissement des particules les unes sur les autres, donc le remplissage régulier de la chambre de compression. Ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice. Ils réduisent les frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain.

- Délitnant ou désintégrant :

Ils accélèrent la désintégration du comprimé dans l'eau ou dans les liquides de l'organisme.

- Mouillants :

Ils sont destinés à s'opposer aux propriétés hydrofuges des substances actives ou de certains constituants.

- Substances tampons :

Elles ont pour but de protéger le principe actif contre les variations de PH, contre l'action hydrolysante ou inactivante des liquides digestifs ou de réduire leur action irritante au niveau des muqueuses.

- Colorants :

Ils sont ajoutés à sec ou en solution soit pour améliorer l'aspect du comprimé soit pour éviter la confusion entre deux dosages d'un même principe actif.

- Aromatisants, édulcorants :

Ils ont pour rôle de masquer un goût ou une saveur désagréable.³³

2.1.2 Granulation de la poudre :

Il est rare qu'une poudre dans laquelle ont été ajoutés des adjuvants puisse se comprimer directement. La plupart des poudres doivent subir d'abord une agglomération préalable, c'est la granulation qui peut être réalisée soit en milieu sec soit en milieu humide.

³³DENINE (Rachid), Cours de pharmacie galénique : office des publications universitaires : 09.2014

- La granulation par voie sèche :

Cette méthode est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des principes actifs qui ne supportent ni la chaleur ni l'humidité. Le mélange médicamenteux est comprimé de façon à obtenir des briquettes (2 à 5 cm) qui seront ensuite broyées afin d'obtenir une poudre. La poudre sera ensuite calibrée par tamisage.

- La granulation par voie humide :

Comporte 4 phases :

- 1) Humidification ou mouillage :

Réalisé dans un pétrin dans lequel sont mis le mélange médicamenteux, un liant et le liquide de mouillage. On obtient une masse pâteuse.

- 2) Granulation proprement dite :

La masse pâteuse homogène est introduite dans un granulateur qui oblige la pâte à passer au travers d'un tamis. Nous obtenons des granulés.³⁴ Il existe deux types de granulateur, le granulateur rotatif et le granulateur oscillant (Fig. 02 et 03).

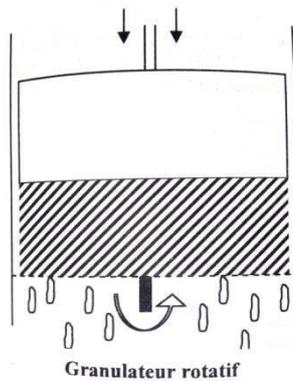


Figure 2: représentation schématique d'un granulateur rotatif

³⁴ [Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie-Ange DALMASSO, Cahiers du préparateur en pharmacie](#) : pharmacie galénique B.P (03.2013) 3^{ème} édition

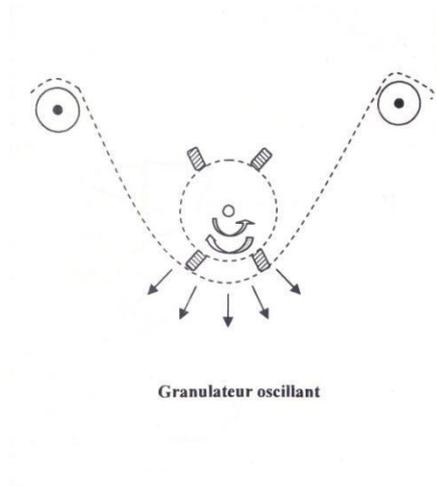


Figure 3: représentation schématique d'un granulateur oscillant

3) Séchage :

Réalisé dans des étuves ou des séchoirs.

4) Calibrage :

Réalisé par tamisage afin d'obtenir des granulés de taille homogènes.

2.1.3 La compression :

Elle se fait sur deux types de machines, alternative et rotative.

- La machine alternative :

Elle comprend :

- La matrice : percée d'un trou cylindrique vertical. C'est la partie fixe.
- Deux poinçons mobiles : le poinçon inférieur et le poinçon supérieur d'amplitude de déplacement variable. La position du poinçon inférieur règle le volume de la matrice donc le poids du comprimé, celle du poinçon supérieur donne une certaine dureté au comprimé, correspondant à sa course.
- La trémie et le sabot : qui assurent l'alimentation en grain.

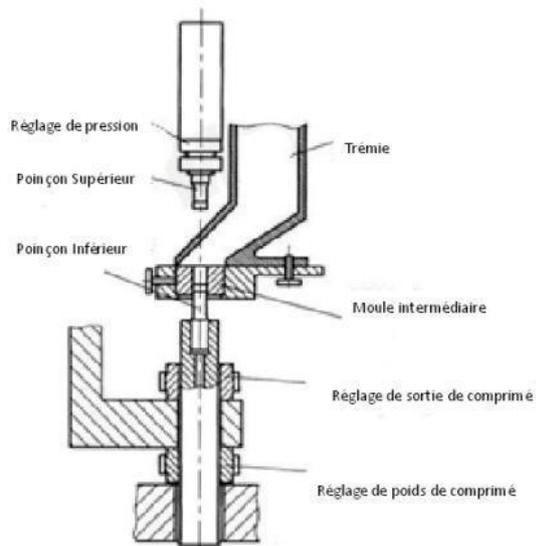


Figure 4: représentation schématique des éléments essentiels d'une machine à comprimer alternative

Différentes phases de la compression sur machine alternative :

- Alimentation en grain par simple écoulement.
- Elimination de l'excès de grain par arasage au moyen du sabot.
- Compression par abaissement du poinçon supérieur.
- Ejection du comprimé par remontée du poinçon inférieur.

- La machine rotative :

Dans ce type de machine, le sabot reste fixe alors que l'ensemble matrice et poinçon (environ 16), mobile, se déplace horizontalement. Illustrés ci-après (Fig.05).³⁵



Figure 5: vue réelle d'une tourelle de machine à comprimer rotative

³⁵DENINE (Rachid), Cours de pharmacie galénique : office des publications universitaires : 09.2014

2.1.4 Les traitements de finition : (polissage, enrobage, dessiccation, coloration, gravure ou impression)

Opérations non systématiques parfois mises en œuvre soit pour protéger le comprimé des agressions extérieures, soit pour protéger le site d'administration.

Les procédés d'enrobages les plus courants sont :

- La dragéification : dépôt de sucre sur une épaisseur relativement importante.
- Le filmage ou pelliculage : fine couche d'une substance cirante ou plastifiante.

2.1.5 Le conditionnement :

Flacons en verre ou en matière plastique munis de capsules déshydratantes, mais surtout conditionnements individuels sous blisters combinant matières plastiques et aluminium.³⁶

2.2 Les préparations parentérales :

2.2.1 Choix de la forme galénique :

Le choix de la forme galénique doit tenir compte des propriétés physicochimiques des substances actives, notamment de la solubilité, ce qui permet de choisir entre solutions, suspensions et émulsions. La stabilité à la chaleur est à l'origine du choix du mode des stérilisations ainsi que celui de la forme galénique : solution ou poudre.³⁷

2.2.2 Les excipients :³⁸

2.2.2.1 Solvants :

La plupart des préparations parentérales sont des solutions et parmi celle-ci les solutions aqueuses sont les plus courantes. Les principaux solvants utilisés sont les suivants :

- L'eau pour préparations injectables (eau ppi) : la pharmacopée distingue l'eau pour préparations injectables « en vrac », utilisée pour la fabrication de solutions injectables, et l'eau « stérilisée » pour préparations injectables, conditionnée dans des récipients appropriés, stérilisée par la chaleur et utilisable comme solvant de poudres ou diluant de liquides injectables.
- Les solvants non aqueux : ils sont nécessaires lorsque les substances actives sont insolubles ou peu solubles dans l'eau.³⁹

³⁶[Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie-Ange DALMASSO, Cahiers du préparateur en pharmacie](#) : pharmacie galénique B.P (03.2013) 3^{ème} édition

³⁷[P.Wehrlié](#). Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2007)

³⁸[Brunson E., Price J.C., Weller P.J.](#) Handbook of pharmaceutical excipients, 3eme ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 2003.

³⁹[Bertholom C., Le Ray A.M., Olivier E., Merle C.](#) Critères de choix des solvants injectables non aqueux miscibles à l'eau. STP Pharma, 10 (3) : 141-152, 2010.

2.2.2.2 *Solubilisants* :

Certaines substances actives peuvent voir leur solubilité améliorée en présence de solubilisants, par la formation de sels ou de complexes, c'est le cas des bases xanthiques (caféine, théophylline) solubilisées en présence de benzoate de sodium ou le citrate de sodium.

2.2.2.3 *Agents de surface* :

Le recours à des agents de surfaces (tensioactifs) permet de réaliser des solutions micellaires de substances lipophiles en milieu aqueux.

2.2.2.4 *Isotonisants* :

Les préparations injectables doivent avoir la même pression osmotique que le sang (la même concentration moléculaire), pour le maintien de l'intégrité des cellules vivantes mises en contact avec ces préparations.

2.2.2.5 *Tampons* :

Une valeur du pH identique ou voisine de celle du pH du plasma (7,4) n'est pas absolument nécessaire mais un ajustement doit être fait chaque fois que possible, cet ajustement peut être réalisé avec des tampons phosphates ou avec des sels d'acide faible (acide citrique) et des bases (éthanolamine, trihydroxyméthyl ammonium, hydroxyde de sodium).

2.2.2.6 *Conservateurs* :

Antimicrobiens : ils sont indispensables dans les préparations injectables multidose, sauf si les composants sont eux même doués d'une activité antimicrobienne suffisante. Les antimicrobiens sont également employés dans des préparations difficilement stérilisables (vaccins inactivés).

Antioxydants : ces conservateurs sont nécessaires pour protéger les substances actives oxydables.

2.2.3 Fabrication et stérilisation :

Tous les procédés de fabrication des préparations parentérales sont organisés pour obtenir et maintenir leur stérilité avec une garantie maximale.

Les industries pharmaceutiques ont mis en place des « bonnes pratiques pharmaceutique », elles déterminent les caractéristiques des locaux de fabrication, et notamment le nombre de particules dans l'Air, ce sont des zones types « salles propres », aussi appelées « Zones à atmosphère contrôlée, ou ZAC »⁴⁰. Les BPF définissent les ZAC selon le nombre maximal de particules autorisé et suivant des limites de contamination bactérienne, comme indiqué dans les deux tableaux ci-dessous (Tab 1 et 2).

⁴⁰**SOPHIE, Martin. Dénombrement Bactérien, Risques de Contamination** : Les zones à atmosphère contrôlée. Hygiène en laboratoire. 08 déc.2017.

Dans les BPF, les industriels ont établi un **classement des ZAC**, de la zone A (la plus exigeante) à la zone D, plus facile d'usage. Ces zones correspondent à des utilisations bien bornées. Les zones A et B sont celles dans lesquelles les opérations les plus sensibles sont réalisées telles que le remplissage des flacons. Les zones C et D sont réservées aux étapes moins critiques. Une zone A peut-être imbriquée dans une zone B, et ainsi de suite.

Tableau I: zones d'atmosphère contrôlée: nombre maximal de particules autorisé

Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieur à :				
Classe	Au repos		En activité	
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm	5 μm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Dépend des opérations	Dépend des opérations

Tableau II: zone d'atmosphère contrôlée: limite de contamination bactérienne

Limites recommandées de contamination microbologique				
Classe	Echantillon d'air UFC/ m ³	Boîtes de Pétri (diam : 90 mm) UFC/ 4heurs	Géloses de contact (diam : 55 mm) UFC/Plaque	Empreinte de gant (5 doigts) UFC/Gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

L'utilisation des ZAC est dépendante des conditions de préparation et des risques de contamination microbologique, selon les procédés indiqués dans le tableau suivant (Tab.3).

Tableau III: procédés d'obtention des préparations stériles

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final	Opérations sur des préparations aseptiques
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels	Préparation et remplissage aseptiques
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels Remplissage de produits	Préparation de solutions destinées à être filtrées
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage	Manipulation d'accessoires après nettoyage

✓ Méthodes de fabrication :⁴¹

- Stérilisation dans le récipient final :

C'est le procédé le plus couramment employé pour les préparations injectables en solutions, chaque fois que la ou les substances actives sont stables en solution et à la chaleur. Le procédé est résumé dans la figure ci-dessous (Fig.06).

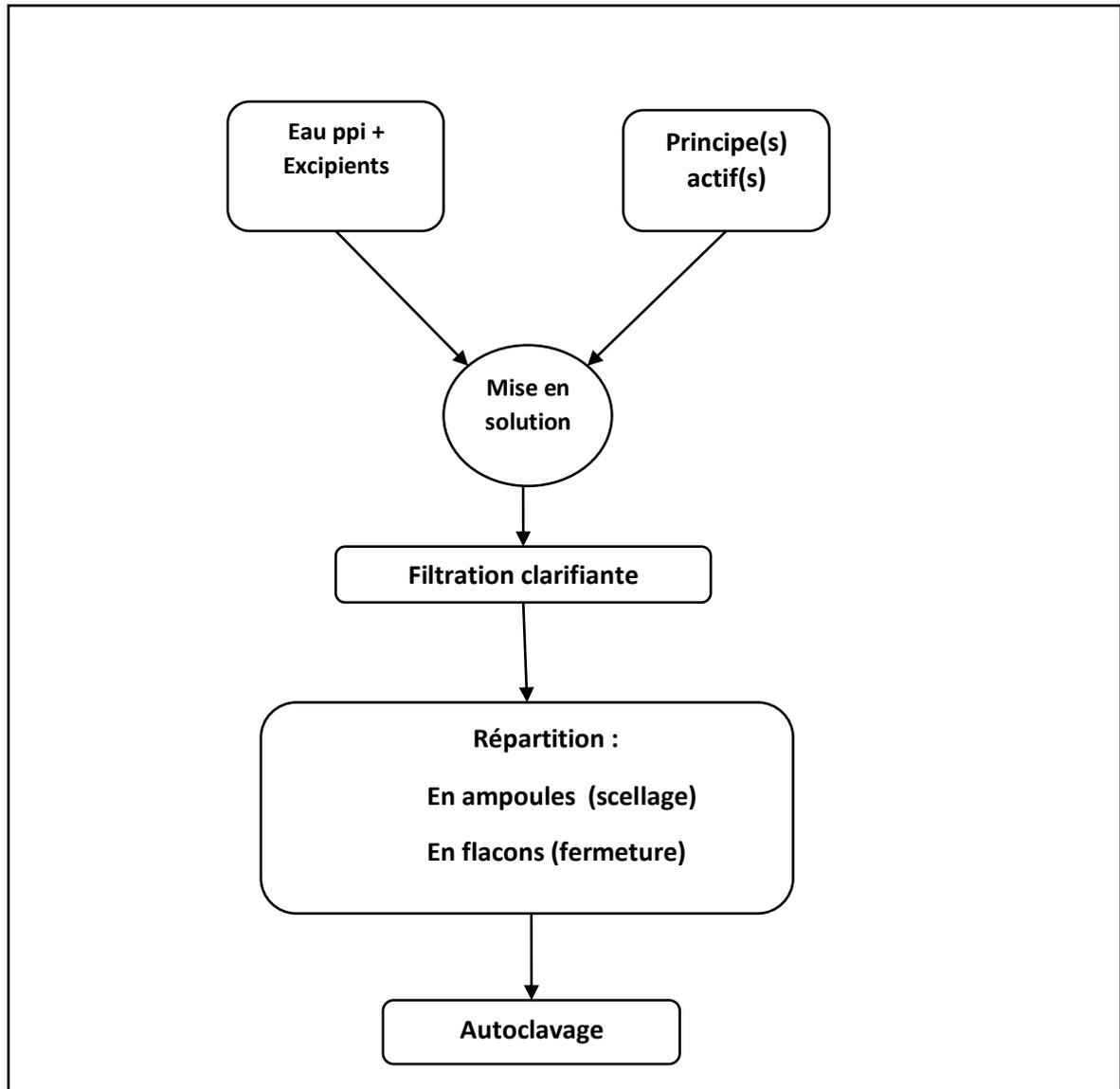


Figure 6: produits stérilisés dans leur récipient final: exemple des solutions injectables

- Préparations aseptiques :

⁴¹Chast F, Chopineau J., Guide pratique des solutions injectables TPH-Perfuverre, Paris, 1995.

Les préparations dans des conditions aseptiques sont mises en œuvre chaque fois que la ou les substances actives sont instables en solution et à la chaleur. Le procédé est résumé dans la figure (Fig.07).

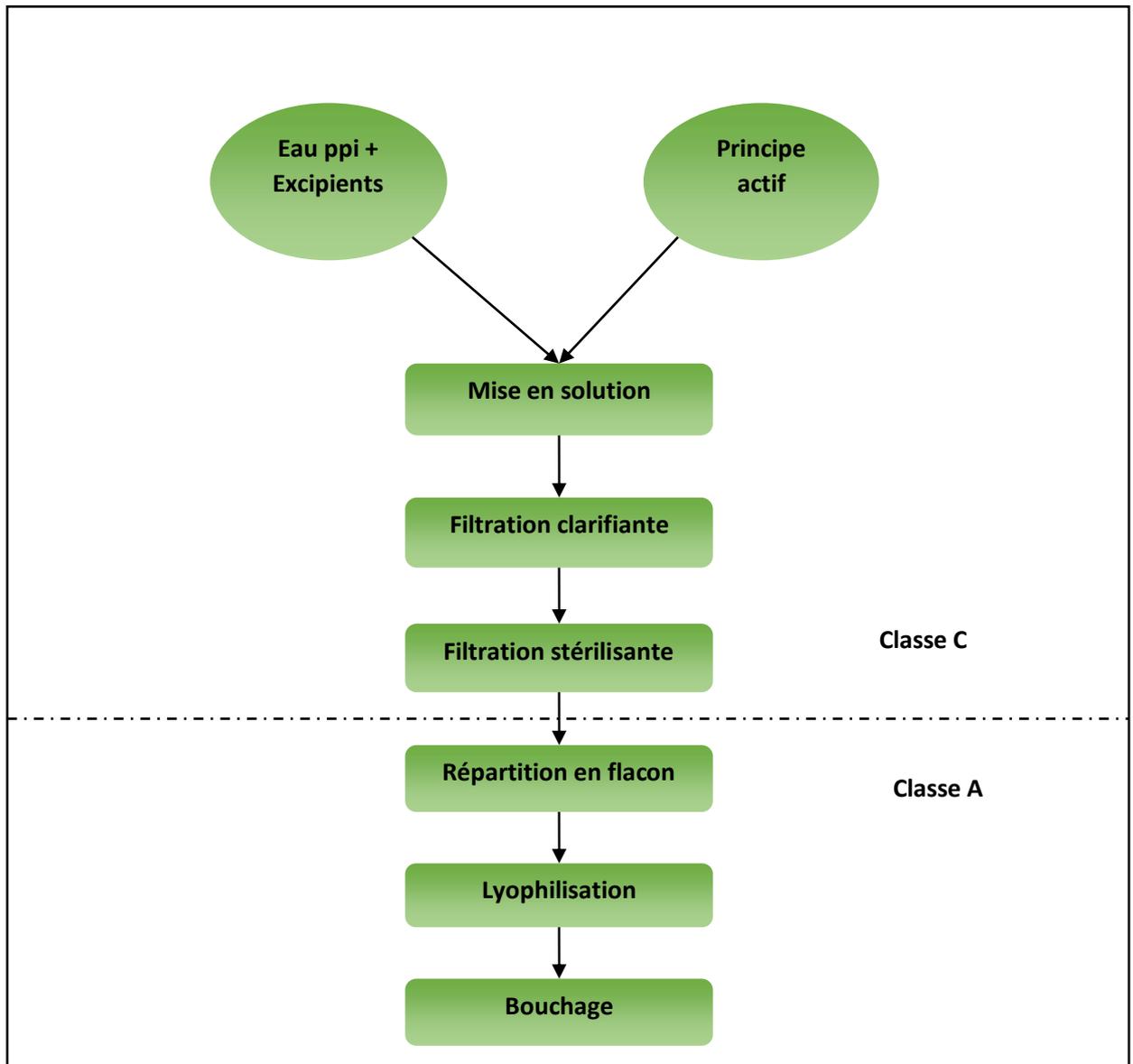


Figure 7: préparations aseptiques: exemple des poudres

✓ Méthodes de stérilisation :⁴²

- Stérilisation par la chaleur humide :

C'est la méthode de référence et la méthode recommandée par la pharmacopée européenne, en particulier pour les solutions aqueuses. Elle est mise en œuvre dans un autoclave.

- Stérilisation par la chaleur sèche :

Pour cette méthode de stérilisation, les conditions de référence sont de 160°C minimum pendant au moins 2 heures.

- Stérilisation par les radiations ionisantes :

La stérilisation par les radiations ionisantes est le plus souvent réservée aux produits sensibles à la chaleur et aux produits à l'état sec (poudres ou solides compactés). Ces radiations sont obtenues à partir d'un radio-isotope émetteur de rayonnement gamma (cobalt 60 par exemple) ou par un accélérateur d'électrons produisant un faisceau d'électrons énergisés.

- Stérilisation par les gaz :

Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucun autre procédé n'est applicable. Il s'agit essentiellement de l'oxyde d'éthylène. L'activité bactéricide des gaz stérilisants repose sur la réaction d'alkylation des acides nucléiques.

- Filtration stérilisante :

Il s'agit d'une méthode de stérilisation de médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final. La filtration stérilisante est obligatoirement associée à une préparation aseptique. Le filtre lui-même et toute l'installation en aval doivent être stériles. Le filtrat est recueilli dans un conteneur stérile.

L'EMA a publié en 2000 une note établie par le *Committee for Proprietary Medicinal Product* (CPMP/QWP/054/98), destinée à sélectionner la méthode optimale de stérilisation. Les figures suivantes présentent les schémas de décision. (Fig.08 et 09).

⁴²P.Wehrli. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2007)

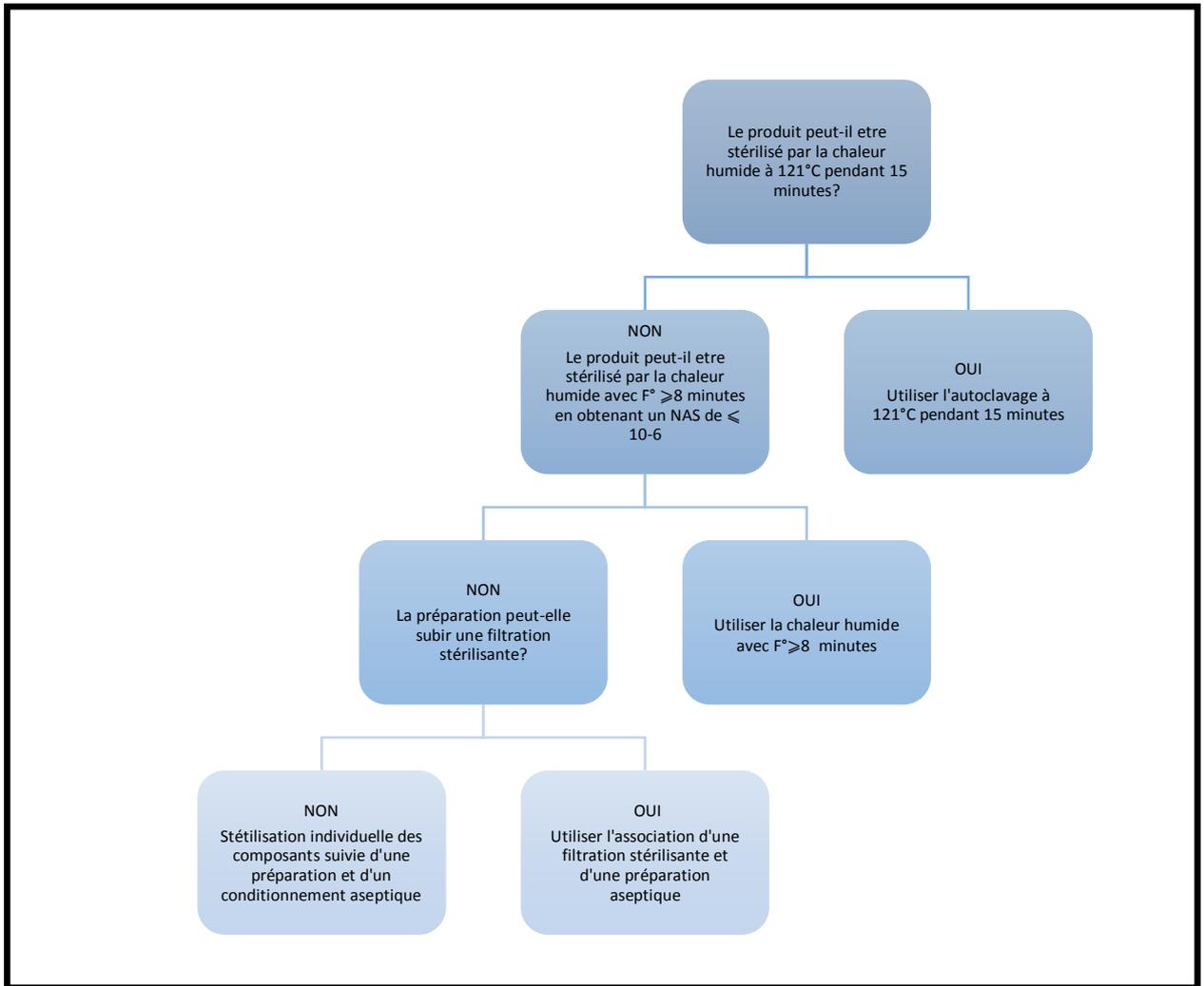


Figure 8: choix du procédé de stérilisation pour les produits à base aqueuse (EMA 2000)

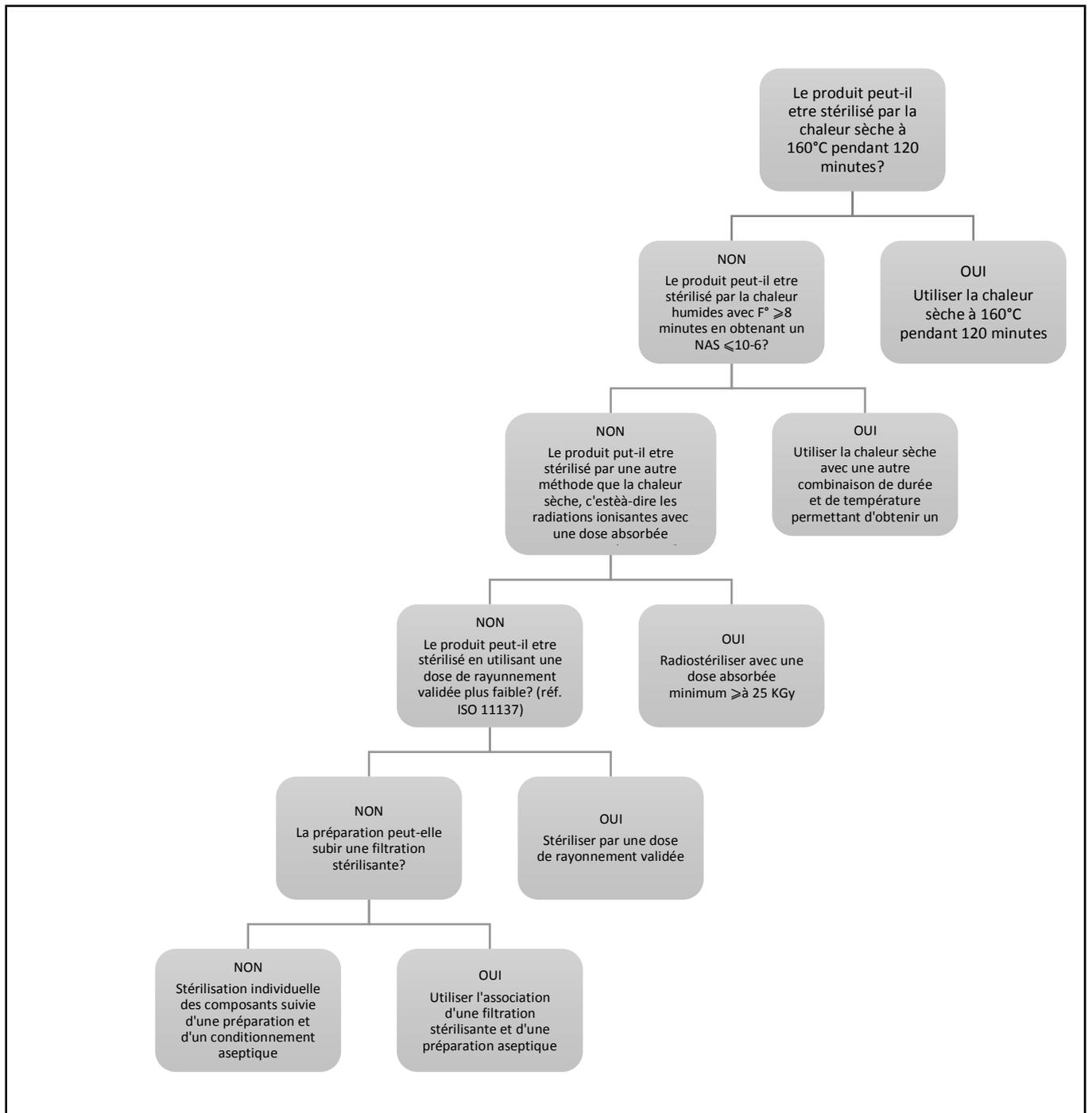


Figure 9: choix du procédé de stérilisation pour les liquides non aqueux, les semi-solides et les poudres sèches (EMA 2000)

3 Le développement du médicament :

Le développement du produit commence habituellement lorsqu'une entité chimique active possède les attributs nécessaires pour un produit commercial. Les activités de développement de produits pour l'entité chimique active, la formulation et le processus forment la base sur laquelle les données de validation ultérieures sont construites.

En général, les activités de développement de produits peuvent être subdivisées en formulation et développement de processus, ainsi qu'en développement à grande échelle.⁴³

3.1 Développement de la formule « Étape de Formulation » :

Le développement de la formule ou étape de formulation fournit les informations de base sur le produit chimique actif, la formule et l'impact des matières premières ou des excipients sur le produit.

Les données de soutien générées au cours de ces activités peuvent comprendre les éléments suivants :

- Profil de pré-formulation ou caractérisation des composants de la formule, qui comprend toutes les informations physiques ou chimiques de base sur les principes actifs et les excipients.
- Profil de formulation, qui comprend les caractéristiques physiques et chimiques requises pour les produits, les études de compatibilité entre les médicaments et les excipients, et l'effet de la formulation sur la dissolution in vitro.
- Effet des variables de formulation sur la biodisponibilité du produit.
- Méthodes d'essai spécifiques.
- Principaux attributs et/ou spécifications des produits.
- Formulation optimale.
- Développement de procédures de nettoyage et de méthodes d'essai.

Le développement de la formulation ne devrait pas être considéré comme complet tant que tous les facteurs susceptibles de modifier considérablement la formulation n'ont pas été étudiés. Toutefois, des modifications mineures ultérieures de la formulation peuvent être acceptables, à condition qu'elles soient rigoureusement testées et qu'il soit démontré qu'elles n'ont aucun effet néfaste sur le produit.⁴⁴

3.2 Développement du processus :

Même si les activités de développement du processus commencent généralement après l'élaboration de la formulation, elles peuvent également avoir lieu simultanément. La majorité des activités de développement de procédés se déroulent soit dans l'usine pilote, soit dans l'usine de fabrication proposée. Le programme de développement du procédé doit répondre aux objectifs suivants :

- a. Développer un processus approprié pour produire un produit qui répond à toutes les :
 - Spécifications des produits
 - Contraintes économiques
 - Bonnes pratiques de fabrication.
- b. Identifier les principaux paramètres de processus qui affectent les attributs du produit.
- c. Identifier les spécifications et les méthodes d'essai en cours de fabrication.
- d. Identifier l'équipement générique ou spécifique qui peut être nécessaires.

⁴³ **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical process validation, Product development, P[50], An international thirdedition, Revised and expanded, New York

⁴⁴ Ibid.

Le développement du processus peut être divisé en plusieurs étapes :

- Conception
- Remise en question des paramètres critiques du processus
- Vérification du processus développé
- Documentation de développement⁴⁵

3.2.1 Conception :

C'est la première étape de planification du développement du processus. La conception du processus doit commencer pendant ou à la fin de l'élaboration de la formulation afin de définir le processus dans une large mesure. L'aspect pratique et la réalité de l'opération de fabrication doivent être mis en perspective. Le processus doit être développé de manière à ce qu'il puisse être facilement transféré sur le site de fabrication avec un minimum de problèmes. Au cours de cette étape, les opérations techniques des services de fabrication et de contrôle de la qualité doivent être consultées.⁴⁶

3.2.2 Remise en question des paramètres du processus :

La remise en question des paramètres de processus (également appelée "process ranging") permettra de vérifier si tous les paramètres de processus identifiés sont critiques pour le produit et le processus en cours de développement.

Ces études déterminent :

- La faisabilité du processus conçu
- La criticité des paramètres.

Il s'agit généralement d'une étape de transition entre le laboratoire et le processus final prévu.⁴⁷

3.2.3 Remise en question des paramètres critiques du processus (Caractérisation du processus)

La caractérisation des processus permet d'examiner systématiquement les variables critiques relevées au cours du processus. Les objectifs de ces études sont les suivants :

- Confirmer les paramètres critiques du processus et déterminer leurs effets sur la qualité du produit.
- Établir les conditions du processus pour chaque opération unitaire.
- Déterminer les limites d'exploitation en cours de fabrication pour garantir un produit fini et un rendement acceptables.
- Confirmer la validité des méthodes d'essai.

Un programme expérimental soigneusement planifié et coordonné est essentiel pour atteindre chacun de ces objectifs.

Les informations résumées dans le rapport de caractérisation du processus fournissent une base pour définir le processus à grande échelle.⁴⁸

⁴⁵ Ibid. , P.51

⁴⁶ Ibid. , P.55

⁴⁷ **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical process validation, Challenging of ProcessParameters, An international third edition, Revised and expanded, New York

3.2.4 Vérification :⁴⁹

Une vérification est nécessaire avant qu'un processus soit mis à l'échelle et transféré à la production.

Le moment de cette vérification peut être critique d'un point de vue réglementaire, car il y a peu ou pas de place pour modifier les valeurs des paramètres et les spécifications, en particulier le déplacement ou l'expansion après la présentation réglementaire.

Cela garantit qu'il se comporte comme prévu dans des conditions de production simulées et détermine sa reproductibilité.

Les principaux éléments des cycles de vérification du procédé devraient être évalués au moyen d'une procédure d'échantillonnage en cours de processus bien conçue. Ceux-ci devraient être axés sur les opérations unitaires potentiellement critiques.

Des procédures analytiques validées en cours de fabrication et en fin de fabrication doivent toujours être utilisées. Il convient de produire suffisamment de lots répétés pour déterminer les variations entre les lots et à l'intérieur des lots.

Les essais au cours de ces cycles de vérification seront plus fréquents et porteront sur un plus grand nombre de variables que dans le cadre d'une production de routine.

En règle générale, les exigences en matière d'essais au stade de la vérification doivent être identiques ou supérieures aux essais proposés pour les cycles de validation du processus.

Le processus ne doit pas être modifié pendant les essais de vérification.

Le tableau ci-dessous résume l'analyse typique de vérification du processus d'une forme solide :

Tableau IV: analyse typique de vérification du processus d'une forme solide

opération unitaire	analyse
Prémélange	Puissance (le cas échéant)
Granulation	Puissance (le cas échéant)
Taille	Distribution de la taille des particules Perte au séchage
Mélange	Uniformité Distribution de la taille des particules
Compression	Poids Dureté Épaisseur Désintégration et/ou dissolution Friabilité Potentiel Uniformité du dosage Dégradants

⁴⁸Robert A.Nash, Alfred H.Wachter, Pharmaceutical process validation, Challenging of Critical Process Parameters or Characterization of the Process, An international third edition, Revised and expanded, New York

⁴⁹Robert A.Nash, Alfred H.Wachter, Pharmaceutical process validation, Verification, P.56, An international third edition, Revised and expanded, New York

3.2.5 Documentation :

La documentation de développement à l'appui de la validation du processus peut contenir les éléments suivants :

- Rapports de remise en question du processus et de caractérisation contenant une description complète des études réalisées.
- Fiche de lot de développement.
- Méthodes d'essai des matières premières et spécifications.
- Liste des équipements et statut de qualification et d'étalonnage.
- Diagramme du processus.
- Tolérances des variables de procédé.
- Mode d'emploi de l'équipement (si nécessaire).
- Programme de contrôle de la qualité en cours de fabrication, y compris :
 - Intervalles d'échantillonnage
 - Méthodes d'essai
 - Produit fini
 - Stabilité.
- Fonctionnement de l'unité critique
- Spécifications du produit final
- Évaluation de la sécurité
- Exigences particulières concernant les installations de production
- Nettoyage
- Procédure pour les équipements et les installations
- Méthodes d'essai
- Profil de stabilité du produit
- Spécification de l'emballage primaire.

Quelque soit le stade de formulation ou de développement du processus envisagé, une identification détaillée des variables et des réponses est nécessaire pour la planification précoce du programme. Les variables et les réponses typiques auxquelles on peut s'attendre dans une forme de dosage solide granulée sont énumérés dans le tableau ci-dessous.⁵⁰

⁵⁰ **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical process validation, Development Documentation, An international third edition, Revised and expanded, New York

Tableau V: les variables et les réponses typiques pour une forme de dosage solide granulée

Etape de processus	Contrôle des variables	Réponses mesurées IPC
Prémélange	Temps de mélange RPM (tr / min) Taille de la charge Ordre d'addition	Uniformité du mélange
Granulation	Taille de la charge Quantité d'agent de granulation Taux d'addition de solvant RPM (tr / min) Temps de granulation	Densité Rendement
Séchage	Température initiale Taille de la charge La température de séchage Le débit d'air Temps de séchage Temps de refroidissement	Densité Humidité relative Rendement
Calibrage	Type de tamis Taille des pores Vitesse d'alimentation	Distribution granulométrique Densité
Mélange	Taille de la charge RPM (tr / min) Temps de mélange	Uniformité du mélange Caractéristiques d'écoulement Distribution granulométrique
Compression	Taux de compression Taux d'alimentation en granulés Force de précompression Force de compression	Variation de poids Friabilité Dureté Épaisseur Temps de désintégration Dissolution Uniformité de la forme posologique

3.3 Développement à grande échelle :

Il doit y avoir une installation de production appropriée pour chaque processus de fabrication développé. Cette installation comprend les bâtiments, l'équipement, le personnel et les fonctions de soutien.

À fur et à mesure que les activités de développement progressent et que le processus est mieux défini, il doit y avoir une évaluation parallèle de la capacité à fabriquer le produit. La portée et le calendrier du développement de la capacité de fabrication dépendra du processus et de la nécessité d'utiliser ou de modifier les installations existantes ou d'en créer de nouvelles.

Le développement du processus de production final à grande échelle passe par les étapes suivantes :

- Études de mise à l'échelle des processus
- Essais de qualification

- Validation du processus.⁵¹

3.3.1 Études de mise à l'échelle :

La transition d'un processus de l'échelle pilote ou de l'échelle de la recherche vers un processus à grande échelle exige une planification et une mise en œuvre minutieuses.

Bien qu'une grande quantité d'informations ait été recueillie au cours de l'élaboration du processus (c'est-à-dire les études de caractérisation et de vérification des processus), il ne s'ensuit pas nécessairement que le processus à grande échelle puisse être entièrement prédit.

De nombreux paramètres de mise à l'échelle sont non linéaires. En fait, les facteurs de mise à l'échelle peuvent être assez complexes et difficiles à prévoir, si l'on se base uniquement sur l'expérience acquise avec des équipements à petite échelle. En général, plus le processus est complexe, plus l'effet d'échelle est complexe.

Pour certains processus, le passage de l'échelle pilote ou de recherche à l'échelle réelle est relativement facile et ordonné. Pour d'autres, la transition est moins prévisible. Le plus souvent, il n'y aura pas de surprises sérieuses, mais cela ne peut être garanti. Les personnes chargées du passage à la production doivent être parfaitement qualifiées, tant pour les équipements à petite échelle que pour ceux à grande échelle.

La planification de la mise à l'échelle doit suivre le même schéma général que celui suivi pour la caractérisation et la vérification des processus. Elle commence généralement lorsque les études de développement du procédé en laboratoire ont montré avec succès qu'un produit peut être fabriqué dans les limites des spécifications pour des intervalles définies de paramètres du procédé. Souvent, en raison de contraintes économiques, un excipient soigneusement sélectionné peut être utilisé comme substitut au produit chimique actif coûteux pour mener les premières études de mise à l'échelle. Toutefois, le produit chimique actif devra finalement être utilisé pour compléter les études à grande échelle.

Il est logique que tous les efforts soient faits pour mener les études finales de mise à l'échelle dans les conditions du CGMP, de sorte que tout produit fabriqué selon les spécifications peut être considéré comme un produit fini commercialisable.⁵²

3.3.2 Les essais de qualification :

Une fois les études de mise à l'échelle terminées, il peut être nécessaire de fabriquer un ou plusieurs lots à pleine échelle pour confirmer que l'ensemble du processus de fabrication, comprenant

⁵¹**Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical process validation, FULL-SCALE PRODUCT/PROCESS DEVELOPMENT, An international third edition, Revised and expanded, New York

⁵²**Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical process validation,P.58, An international third edition, Revised and expanded, New York

plusieurs opérations unitaires différentes, peut être réalisé en toute sécurité. Cela peut se produire avant ou après la présentation réglementaire, en fonction de la stratégie utilisée pour le dépôt.⁵³

3.3.3 Validation du processus :

Une fois les essais de qualification terminés, le protocole pour la validation du processus à grande échelle peut être rédigé.

La norme industrielle actuelle pour les lots de validation est d'essayer de les fabriquer à des valeurs cibles tant pour les paramètres du processus que pour les spécifications. Le protocole de validation est généralement le fruit de l'effort conjoint des groupes suivants :

- Recherche et développement
- Technologie pharmaceutique ou services techniques
- Contrôle de la qualité (assurance qualité)
- Fabrication
- Ingénierie.

L'un de ces groupes coordonne généralement les activités.

Un protocole de qualification complet contiendra des sections spécifiques ; cependant, il peut y avoir des variations considérables dans le protocole individuel. Le protocole de validation type du contenu de la section peut comprendre les éléments suivants :

- Instructions de sécurité
- Restrictions environnementales :
 - Limitation des rejets de gaz ou de liquides
 - Instructions pour l'élimination des solides ou des déchets
- Équipement : description, opération et nettoyage.
- Matières premières :
 - Caractéristiques pertinentes
 - Limites d'acceptation
 - Méthodes analytiques
 - Emballage et stockage
 - Précautions de manipulation
- Diagramme du processus
- Paramètres critiques et moyens de contrôle associés
- Responsabilités de chacun des groupes participants
- Validation du nettoyage/exigences de vérification
- Composants du lot maître (pourcentage en poids)
- Composant de lot de production (en poids)
- Essais de produits :
 - Essais en cours de fabrication et critères d'acceptation

⁵³ Ibid.

- Essais et critères d'acceptation des produits finis
 - Référence des méthodes d'essai.
- Formulation.
 - Échantillonnage et tests de validation : in-process / produit fini
 - Définition des critères de validation :
 - Limites d'acceptation inférieures et supérieures
 - Variation acceptable
 - Plan d'échantillonnage de nettoyage : les lieux, le type et le nombre d'échantillons.

Il est prévu de fabriquer des produits acceptables et vendables, puisque tous les lots de qualification seront produits selon un processus défini dans les conditions du CGMP avec du personnel de production. Une question qui se pose toujours est de savoir combien de lots ou de répliques doivent être produits pour qu'un protocole de validation soit valide ou correct. Il n'y a pas de réponse absolue. Il est évident qu'un seul lot fournira le minimum de données. Plus le nombre de lots répliqués augmente, plus les informations sont nombreuses. La FDA a cependant déterminé que le nombre minimum de lots de validation devrait être de trois.⁵⁴

3.3.4 Autres types de validation :

3.3.4.1 Validation des méthodes analytiques :

La validation de la méthode analytique est le processus qui permet de confirmer que la procédure analytique utilisée pour un test spécifique convient à l'usage auquel elle est destinée. Les réglementations de la FDA telles que les BPF, BPL et BPC et les normes de qualité telles que la norme ISO 17025 exigent que les méthodes d'analyse soient validées avant et pendant l'utilisation de routine. Il n'existe pas de réglementation spécifique sur la validation des méthodes, mais la FDA, d'autres agences et des groupes de travail industriels ont élaboré des lignes directrices pour la validation des méthodes.⁵⁵

Les méthodes doivent être validées ou revalidées comme suit :

- Avant leur introduction dans l'usage courant.
- Chaque fois que les conditions pour lesquelles la méthode a été validée changent (par exemple, un instrument ayant des caractéristiques différentes).
- Chaque fois que la méthode est modifiée et que le changement n'entre pas dans le champ d'application initial de la méthode.
- Lorsque le contrôle de la qualité indique qu'une méthode établie change avec le temps.
- Afin de démontrer l'équivalence entre deux méthodes (par exemple, une nouvelle méthode et une norme)

La validation des méthodes a fait l'objet d'une attention considérable dans la littérature et de la part des comités industriels et des organismes de réglementation. La norme internationale ISO/CEI⁵⁶ exige la

⁵⁴Robert A.Nash, Alfred H.Wachter, Pharmaceutical process validation, Process Validation Runs,P.60, An international third edition, Revised and expanded, New York

⁵⁵LabCompliance [siteWeb], www.labcompliance.com

⁵⁶ISO/IEC 17025. International standard: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva, Switzerland (1999).

validation des méthodes non standard, des méthodes conçues/développées en laboratoire, des méthodes standard utilisées en dehors de leur champ d'application prévu, ainsi que des amplifications et des modifications des méthodes standard pour confirmer que les méthodes conviennent à l'usage auquel elles sont destinées. Le Guide d'interprétation de la série de normes EN 45000 et du Guide ISO/CEI 25 comprend un chapitre sur la validation des méthodes⁵⁷ avec une liste de neuf paramètres de validation. La Conférence internationale d'harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain⁵⁸ a élaboré un texte de consensus sur la validation des procédures analytiques. Le document comprend des définitions pour huit caractéristiques de validation.⁵⁹ L'Agence américaine de protection de l'environnement (U.S.EPA) a préparé un guide pour le développement et la validation de méthodes pour la Resource Conservation and Recovery Act (RCRA)⁶⁰. L'Association américaine des chimistes analytiques officiels (AOAC), l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) et d'autres organisations scientifiques fournissent des méthodes qui sont validées par des études multi laboratoires.

La US FDA a proposé des directives sur la soumission des échantillons et des données analytiques pour la validation des méthodes^{61,62}. La FDA américaine a également publié un guide de l'industrie sur la validation des méthodes bio analytiques⁶³. Les informations contenues dans ces lignes directrices sont généralement applicables aux méthodes analytiques de chromatographie en phase gazeuse ou de chromatographie liquide à haute pression appliquées aux médicaments et aux métabolites obtenus à partir de matrices biologiques telles que le sang, le sérum, le plasma ou l'urine. Ces orientations devraient également s'appliquer à d'autres techniques analytiques, telles que les méthodes immunologiques et microbiologiques ou d'autres matrices biologiques, comme les échantillons de tissus, bien que dans ces cas un degré de variabilité plus élevé puisse être observé.

La validité de la méthode est déterminée par une évaluation approfondie des paramètres suivants :

- Précision
- Exactitude
- Spécificité
- Limites de détection et de quantification
- Linéarité

⁵⁷**Eurachem.** Guidance document no. 1/WELAC guidance document no. WGD 2: *Accreditation for Chemical Laboratories: Guidance on the Interpretation of the EN 45000 Series of Standards and ISO/IEC Guide 25* (1993); available from the Eurachem Secretariat, PO Box 46, Teddington, Middlesex, TW11 ONH, UK.

⁵⁸**International Conference on Harmonization (ICH)** of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology*. ICH-Q2A, Geneva (1995); (CPMP/ICH/381/95), Internet: <http://www.fda.gov/cder/guidance/ichq2a.pdf>.

⁵⁹**International Conference on Harmonization (ICH)** of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Validation of Analytical Procedures: Methodology*. ICH-Q2B, Geneva (1996); (CPMP/ICH/281/95), Internet: <http://www.nihs.go.jp/drug/validation/q2bwww.html>.

⁶⁰**U.S. Environmental Protection Agency.** *Guidance for Methods Development and Methods Validation for the Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Program*. Washington, DC (1995).

⁶¹**U.S. Food and Drug Administration.** *Technical Review Guide: Validation of Chromatographic Methods*. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (1993).

⁶²**U.S. Food and Drug Administration.** *Industry Draft Guidance Analytical Procedures And Methods Validation Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation* (Aug. 2000).

⁶³**U.S. Food and Drug Administration.** *Guidance: Bioanalytical Methods Validation for Human Studies* (2001); Internet: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fn1.pdf>.

- Fiabilité
- Sécurité.

Souvent, l'équipement utilisé pour exécuter les méthodes d'analyse doit également subir un certain type de qualification. Il est suggéré d'effectuer au moins des activités de qualification des installations. De nombreuses méthodes de laboratoire doivent faire l'objet d'un "étalonnage" avant chaque utilisation, ce qui peut permettre d'éliminer la nécessité de qualifications opérationnelles et de performances.⁶⁴

Les procédures d'entretien des méthodes et des équipements d'analyse, les pratiques de documentation et d'étalonnage à l'appui des efforts de développement des processus doivent être documentées ou décrites. De nouvelles technologies d'analyse et des modifications des technologies existantes sont continuellement développées et peuvent être utilisées pour caractériser le processus ou le produit.⁶⁵

3.3.4.2 *Validation des procédés de nettoyage :*

Selon les lignes directrices de l'ICH, les procédures de nettoyage doivent être validées. La validation du nettoyage doit être orientée vers les étapes de traitement dans lesquelles une éventuelle contamination ou un transfert de matière présente un risque pour la qualité des IPA. Si les résidus sont éliminés par des étapes de purification ultérieures dans le processus, les procédures de nettoyage peuvent être moins rigoureuses.

Les protocoles de validation du nettoyage doivent décrire l'équipement à nettoyer, les procédures, les matériaux, les critères d'acceptation, les paramètres à surveiller et à contrôler, et les méthodes d'analyse à employer pour les essais.

La validation des procédures de nettoyage doit tenir compte de l'équipement à utiliser pour les intermédiaires clés et finaux et les API. La sélection des procédures de nettoyage à employer doit être basée sur la solubilité des matériaux et la difficulté du nettoyage. Le calcul des limites de résidus doit prendre en compte la puissance, la toxicité et la stabilité des matériaux critiques.

Les méthodes d'analyse validées doivent avoir une sensibilité suffisante pour détecter les résidus ou les contaminants. Les limites de résidus doivent être pratiques, réalisables, vérifiables et basées sur le résidu le plus nocif.

Toutes les procédures de nettoyage doivent être contrôlées à des intervalles appropriés afin de s'assurer que ces procédures sont efficaces pendant la production de routine.⁶⁶

3.3.4.3 *Validation des systèmes informatisés :*⁶⁷

Ce titre donne un aperçu de la manière dont les unités contrôlées ou automatisées par ordinateur doivent être qualifiées, puis validées dans le cadre des systèmes de processus et incluses dans ceux-ci. Il est important de noter que si chacune d'entre elles est considérée comme une unité

⁶⁴**Robert A.Nash, Alfred H.Wachter.** Pharmaceutical process validation, An international third edition, revised and expanded. P[295]

⁶⁵**Guidance for Industry** Process Validation: General Principles and Practices. (January 2011) Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Revision 1

⁶⁶**Robert A.Nash, Alfred H.Wachter.** Pharmaceutical process validation, An international third edition, revised and expanded. P[435]

⁶⁷**Steven A. Ostrove,** PhD President, Ostrove Associates, Inc., Elizabeth, NJ, United States. How to Validate a Pharmaceutical Process.

opérationnelle autonome, elle peut et doit être qualifiée et/ou validée en tant que partie de l'équipement de traitement auquel elle est associée lorsque ces unités sont qualifiées. Les termes "qualifié" et "validé" sont utilisés et appliqués, comme ils le seraient normalement (c'est-à-dire que le matériel est qualifié et que le processus logiciel fonctionnant avec le matériel est validé). Notez que la qualification d'un système contrôlé par ordinateur est aussi une "validation" du système informatique et des équipements de traitement. La structure et la fonction de l'ordinateur et de l'équipement de traitement doivent toutes deux être réalisées en même temps.

L'utilisation du contrôle informatisé pour la fabrication et le contrôle de la qualité s'est considérablement développée au cours des dernières décennies. La FDA a publié des directives sur la validation des logiciels informatiques (y compris la partie 11).⁶⁸

En outre, la ligne directrice GAMP⁶⁹ (Good Automated Manufacturing Practice) a été adoptée comme norme pour la plupart des programmes de validation des systèmes informatiques (CSV). Selon le guide GAMP 5⁷⁰, il existe cinq niveaux de systèmes (en réalité, il n'y en a plus que quatre), à savoir :

- Catégorie 1 - Logiciels d'infrastructure - Systèmes d'exploitation, gestionnaires de bases de données, outils de programmation statistique et langages de programmation.
- Catégorie 2-Plus longtemps utilisé par le GAMP 5.
- Catégorie 3 - Produit non configurable, également appelé "Off the Shelf" utilisé à des fins commerciales.
- Catégorie 4 - Produits configurables - Paquets standardisés que le propriétaire peut configurer pour répondre à ses besoins ou opérations spécifiques. Ils peuvent remplir une fonction générale, par exemple, le mélange. Ils sont appelés COTS ou "Configurable Off The Shelf".
- Catégorie 5 - Application personnalisée - préparée spécifiquement pour l'opération (généralement préparée par des entreprises spécialisées ou des programmeurs internes).

Chaque niveau supérieur exige son propre niveau de qualification. En utilisant une approche actuelle basée sur le risque pour la qualification, plus le niveau augmente, plus il est nécessaire de procéder à des tests. Notez que les niveaux sont principalement liés au logiciel et non au matériel. En effet, le matériel ne sert que de cadre dans lequel le logiciel remplit sa fonction. L'interaction et le fonctionnement du logiciel et du matériel doivent également être qualifiés, c'est-à-dire qu'il n'est pas possible de qualifier l'un sans l'autre.

Ce domaine a pris de l'importance ces dernières années, car tous les équipements utilisés dans la fabrication des produits pharmaceutiques, ou certainement la plupart d'entre eux, sont contrôlés par ordinateur. Cela peut aller des microprocesseurs aux systèmes informatiques complets avec écran de contrôle interactif pour l'opérateur.

3.3.5 Document de base du produit :

⁶⁸ **General Principles of Software Validation**; Final guidance for Industry and FDA Staff, FDA, Jan. 2002. Guidance for Industry Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures _ Scope and Application, FDA, Feb. 2003.

⁶⁹ GAMP Guide for Validation of Automated Systems, Ed. 4, ISPE 2001.

⁷⁰ GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, ISPE, 2008.

Une quantité importante de documents est générée à chaque étape du développement et de la validation du processus de production final. Certains de ces documents seront directement liés à la fabrication des produits finaux. D'autres peuvent servir de base à des décisions qui aboutissent au processus final. Les documents nécessaires à la fabrication du produit deviennent alors le document principal du produit. Ce document doit être en mesure de fournir toutes les informations nécessaires à la mise en place du processus de production d'un produit cohérent et conforme aux spécifications, quel que soit l'endroit.

Les éléments qui seront normalement inclus dans le document de base du produit sont :

- Dossier de lots pour chaque opération de fabrication
- Formulation principale (Master formulation)
- Schéma du processus
- Instructions principales de production
- Instructions principales d'emballage
- Spécifications
- Échantillonnage (lieu et fréquence)
- Méthodes d'essai
- Données sur la validation des processus.

Chacun des éléments ci-dessus doit contenir suffisamment d'informations détaillées pour permettre au document-maître complet du produit de devenir un ensemble indépendant et unique qui fournira toutes les informations nécessaires à la mise en place et à la production d'un produit.

CHAPITRE III : ASSURANCE QUALITE ET VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION D'UN MEDICAMENT

1 Notion de la qualité

La qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (NF, EN, ISO 9000) donc une aptitude à rendre le service attendu, une aptitude à l'usage, tout à fait adapté à notre produit, le médicament, et ses divers critères qualité.

La qualité globale, l'objectif final de l'ensemble des actions qualité réunit : la qualité sociale, technique, technologique, la qualité financière (maîtrise du cout) et la qualité temporelle (maîtrise du délai)⁷¹.

Le mot « qualité » n'étant pas défini dans les BPF, on peut se référer à la définition donnée par l'ISO: « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »

Dans l'esprit des directives européennes, il va de soi que lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.

2 Système d'assurance qualité

L'assurance de la qualité 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.⁷²

C'est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système assurance qualité et démontrée en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité.⁷³

Selon la FDA : l'assurance de la qualité du produit repose sur une attention particulière et systémique à un certain nombre de facteurs importants, notamment la sélection de composants et de matériaux de qualité, la conception adéquate du produit et du processus, et le contrôle (statistique) du processus par les essais des procédés et des produits finaux. Ainsi, c'est grâce à une conception minutieuse et à la validation du processus et de ses systèmes de contrôle qu'un haut degré de confiance peut être établi. La Commission considère que toutes les unités fabriquées d'un lot donné ou d'une série de lots qui répondent aux spécifications seront acceptées.⁷⁴

⁷¹**B.FORMAN, C.GOURDON**, Dictionnaire Qualité.

⁷²**LE HIR(Alan), CHAUMEIL (Jean Claude), BROSSARD(Denis)**, Abrégés pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments,p 10 , ELSEVIER-MAISON ,9eme édition, France ,2009

⁷³**B.FORMAN, C.GOURDON**, Dictionnaire Qualité.

⁷⁴**Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical ProcessValidation,FDA guidelines, An international thirdedition, Revised and expanded , New york.

Son but est d'assurer à l'utilisateur un produit qui satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies tout au long de sa durée de conservation et à toutes les étapes de l'approvisionnement, et qui est sans danger, efficace et de bonne qualité. L'assurance de la qualité englobe par conséquent les bonnes pratiques de fabrication, les exigences auxquelles doivent aussi se conformer les pharmaciens (généralement appelées bonnes pratiques pharmaceutiques) et d'autres principes à respecter comme les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques lors de la conception et du développement du produit.

Ainsi, l'assurance de la qualité est une action préventive dont la portée est plus vaste que le contrôle de la qualité qui se borne à identifier des erreurs qui ont déjà été faites.⁷⁵

Tout système d'assurance de la qualité comprend trois facettes fondamentales : juridique, réglementaire et technique.

- ✓ Base juridique : La législation devrait conférer l'autorité nécessaire pour établir des règlements spécifiques concernant l'assurance et l'évaluation de la qualité.
- ✓ Dispositions réglementaires : Elles concernent l'organe administratif central de contrôle des médicaments ou organe de réglementation pharmaceutique. Le contrôle réglementaire des produits pharmaceutiques devrait comporter les activités suivantes :
 - L'homologation des médicaments nouveaux et leur réglementation (y compris l'établissement de mandats pour l'homologation, l'évaluation et l'établissement de normes de qualité).
 - La délivrance de licences aux fabricants de produits pharmaceutiques, aux distributeurs des produits en gros, aux différents types de pharmacies et, dans certains cas, aux importateurs.
 - Le fonctionnement du laboratoire national de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.
 - L'inspection des différentes étapes de l'approvisionnement pharmaceutique, notamment le fonctionnement des autres laboratoires de contrôle de la qualité.
 - Les procédures de rappel.

Il faut que la réglementation des produits pharmaceutiques soit conçue de manière à empêcher l'acquisition, la commercialisation et l'utilisation de médicaments ne répondant pas aux normes, falsifiés ou de contrefaçon.

- ✓ Éléments techniques et administratifs : Les éléments techniques d'un système d'assurance de la qualité devraient englober les normes de qualité, des tests simplifiés et des règles de bonne pratique de fabrication et de distribution (en gros ou au détail).⁷⁶

⁷⁵ WHO [site web] <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip25f/3.2.4.html> , consulté le 05/02/2020.

⁷⁶WHO [site web] <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip25f/3.2.4.html> , consulté le 05/02/2020.

3 Maitrise de la qualité

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire aux exigences pour la qualité.⁷⁷

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.⁷⁸

4 Validation des procédés :

La qualification des équipements et la validation des procédés sont des enjeux majeurs de la qualité pharmaceutique.

L'assurance qualité était à l'origine organisée comme une réponse logique à la nécessité de s'assurer que les BPF étaient respectées, donc il n'est pas surprenant que la validation des procédés soit devenue un outil par lequel l'assurance qualité s'acquiesce désormais de son engagement envers les BPF, partage cet engagement avec les départements de développement, de production et d'ingénierie pharmaceutique, et qui établit aussi une norme de qualité pour un processus spécifique.

La validation n'est pas qu'une exigence réglementaire, elle permet de s'assurer de la maîtrise qualitative du processus et de rationaliser les coûts. En effet, elle permet d'identifier les indicateurs qualité représentatifs du système et de les suivre.

4.1 Validation des procédés de fabrication

4.1.1 Définition

C'est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.⁷⁹

Selon les guidelines de L'US FDA :

La validation du procédé consiste à établir des preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un procédé particulier produira de façon uniforme un produit répondant à ses spécifications prédéterminées et à ses caractéristiques de qualité.

Il existe plusieurs raisons importantes pour valider un produit et/ou un processus :

- Tout d'abord, les fabricants sont tenus par la loi de se conformer aux règlements des BPF.
- Deuxièmement, une bonne gestion des affaires impose à un fabricant d'éviter la possibilité de rejeter ou de rappeler des lots.

⁷⁷ **CNUCED/OMC**, Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000, *CCI, Genève, 1996, p.6.*

⁷⁸ **GracienM**, Le management de la qualité : les principales composantes, 7 janvier 2010, [site web]

<http://production-management.over-blog.com/article-le-management-de-la-qualite-les-principales-composantes-42475121.html>, consulté le 05/02/2020.

⁷⁹ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009

- Troisièmement, la validation contribue à garantir l'uniformité, la reproductibilité et la qualité du produit.⁸⁰

4.1.2 Protocole standard et critères à vérifier :

Protocole de validation : Un document approuvé indiquant comment la validation est effectuée. Ce document comprend les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit, l'équipement et les procédures nécessaires, ainsi que les critères d'acceptation.⁸¹

Le protocole de validation constitue un sommaire de ce que l'on souhaite réaliser. Il devrait énumérer les paramètres du procédé et les paramètres de contrôle retenus, indiquer le nombre de lots à inclure dans l'étude et expliquer comment les données, une fois regroupées, seront traitées afin de vérifier leur pertinence. La date de l'approbation par l'équipe de validation devrait également être consignée.

Dans le cas où un protocole est altéré ou modifié après son approbation, il faut documenter la raison d'être de la modification.⁸²

Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- ✓ Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant.
- ✓ Fonctions et responsabilités.
- ✓ Résumé des caractéristiques qualitatives critiques CQC à examiner.
- ✓ Résumé des paramètres critiques du procédé PCP et leurs limites.
- ✓ Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant l'activité de validation, et les motifs de leur inclusion.
- ✓ Liste de l'équipement/des installations à utiliser (y compris l'équipement de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage.
- ✓ Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant.
- ✓ Contrôles en cours de processus proposés avec critères d'acceptation et motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposé.
- ✓ Tests supplémentaires à effectuer avec les critères d'acceptation.
- ✓ Plan d'échantillonnage et justification du plan.
- ✓ Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats.
- ✓ Procédé de libération et certification des lots (le cas échéant).⁸³

⁸⁰Robert A.Nash, Alfred H.Wachter, Pharmaceutical Process Validation, FDA Guidelines, An international third edition, Revised and expanded , New york.

⁸¹STEVEN A. OSTROVE, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 103.

⁸²Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)[site web]
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a5>, consulté le 07/02/2020.

⁸³ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation

4.1.3 Les différents types de validation :

4.1.3.1 *La validation prospective :*

Validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente.⁸⁴

Validation réalisée avant la distribution, soit d'un nouveau produit ou d'un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié, où les modifications sont importantes et peuvent se répercuter sur les caractéristiques du produit.

C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe les étapes initiales d'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé, de l'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage, de la constitution de dossiers de lot de fabrication, de la définition des spécifications des matières premières, de la mise en route de lots de pré production, du transfert de la technologie de lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale et de l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.⁸⁵

C'est une stratégie définie de procédures d'essai qui, en combinaison avec des méthodes de production de routine et des techniques de contrôle de la qualité, fournit une assurance documentée qu'un système fonctionne comme prévu et/ou qu'un produit est conforme à ses spécifications prédéterminées.⁸⁶

4.1.3.2 *La validation rétrospective :*

Validation réalisée pour un produit déjà sur le marché et fondée sur une multitude de données recueillies sur plusieurs lots en fonction du temps. La validation rétrospective peut être utilisée pour d'anciens produits que le fabricant n'a pas validés lorsqu'ils ont été mis sur le marché, mais qui doivent maintenant être validés pour être conformes aux exigences.⁸⁷

La validation rétrospective consiste à effectuer des analyses sur les enregistrements de lots précédents pour une opération donnée. Un nombre suffisant de lots ou de séries de production doit être utilisé dans l'analyse afin de démontrer la reproductibilité et la conformité avec les réglementations des BPF dans leur ensemble.⁸⁸

4.1.3.3 *La validation concomitante :*

« 5.16. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de **validation simultanée** peut alors être utilisée.

⁸⁴ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation

⁸⁵ Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) [site web] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a420>, consulté le 07/02/2020.

⁸⁶ STEVENE A. OSTROVE, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 146.

⁸⁷ Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) [site web] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a420>, consulté le 07/02/2020

⁸⁸ STEVENE A. OSTROVE, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 149.

Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.

5.17. Si une approche de validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition du pharmacien responsable avant certification du lot ». ⁸⁹

La validation concomitante est le processus de validation par lequel l'équipement ou le processus est testé et qualifié pendant la production réelle ou l'utilisation régulière. ⁹⁰

4.2 Contrôle qualité « QC In Process »

4.2.1 Définition :

Le contrôle de la qualité est une partie des BPF qui concerne les opérations de vérification du niveau de qualité par l'intermédiaire des laboratoires de contrôle. Le contrôle est la vérification de la conformité à des normes préétablies, il est suivi d'un jugement. La vérification du niveau de qualité se fait sur des échantillons représentatifs. ⁹¹

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement. ⁹²

C'est un processus visant à garantir que la qualité du produit ou du service fourni respecte un ensemble de critères définis ou répond aux exigences du client. Grâce au processus de contrôle de la qualité, la qualité du produit sera maintenue, et les défauts de fabrication seront examinés et affinés.

Le processus de contrôle de qualité est divisé en trois processus distincts, qui sont :

- ✓ IQC : contrôle de qualité entrant
- ✓ IPQC : contrôle de qualité en cours de fabrication
- ✓ OQC : contrôle de qualité sortant

⁸⁹ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation

⁹⁰ **STEVENE A. OSTROVE**, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 142.

⁹¹ **Pascal Wehrlé**, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique, Maloine, Paris 2007

⁹² Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, Partie 15, Chapitre 6 : Contrôle de la qualité [site web]

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c06be319a8cd6d04669d4e9a411bcdb0.pdf, consulté le 08/02/2020.

L'**IPQC** désigne le contrôle de la qualité pendant le processus d'assemblage. Il est très important parce que vous pouvez détecter et traiter le problème qui se produit à l'avance.⁹³

Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, lorsque les ajustements sont effectués à l'intérieur de limites préétablies approuvés par l'unité ou les unités qualités.⁹⁴

Les tests de contrôle de la qualité en cours de fabrication sont des contrôles de routine effectués pendant la production. Il s'agit des tests effectués avant la fin du processus de fabrication pour s'assurer que la qualité établie du produit est respectée avant qu'il ne soit approuvé pour la consommation et la commercialisation.

La fonction du contrôle de la qualité en cours de fabrication est de surveiller et, si nécessaire, d'adapter les procédés de fabrication pour s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Cela peut également inclure le contrôle des équipements et de l'environnement.

Le contrôle de la qualité en cours de fabrication peut être effectué à intervalles réguliers au cours d'une étape du processus (par exemple, compactage ou encapsulation) ou à la fin d'une étape du processus (par exemple, granulation, mélange). Les tests permettent au formateur scientifique d'identifier et de suivre tous les changements qui peuvent survenir au cours des procédures technologiques appliquées. Le formateur a ainsi la certitude que les produits finis répondent à toutes les exigences de qualité, et surtout que tous les produits sont sans danger pour les patients.

Objectifs du contrôle qualité en cours de processus :

- Optimiser le procédé technologique utilisé dans le processus de fabrication.
- Surveiller, contrôler et améliorer efficacement l'ensemble des opérations appliquées à chaque étape des produits pharmaceutiques finis.
- Inspection des matières premières, de l'équipement, de l'environnement, du processus, des essais par rapport aux spécifications, de l'emballage, etc.
- Contrôle de la qualité et des processus.⁹⁵

4.2.2 Protocole standard et critères à vérifier :

⁹³ **Allison Lynch**, Quality Control Process Flowchart, 14/11/2019, [site web] <https://www.edrawsoft.com/quality-control-flowchart.html>, consulté le 08/02/2020.

⁹⁴ **ANSM**, Guide des bonnes pratiques de fabrication.

⁹⁵ **Pharmapproach**, In-Process Quality Control (IPQC) of Pharmaceutical Dosage Forms, 30/08/2019 [site web] <https://www.pharmapproach.com/in-process-quality-control-ipqc-pharmaceutical-dosage-forms/>, consulté le 08/02/2020.

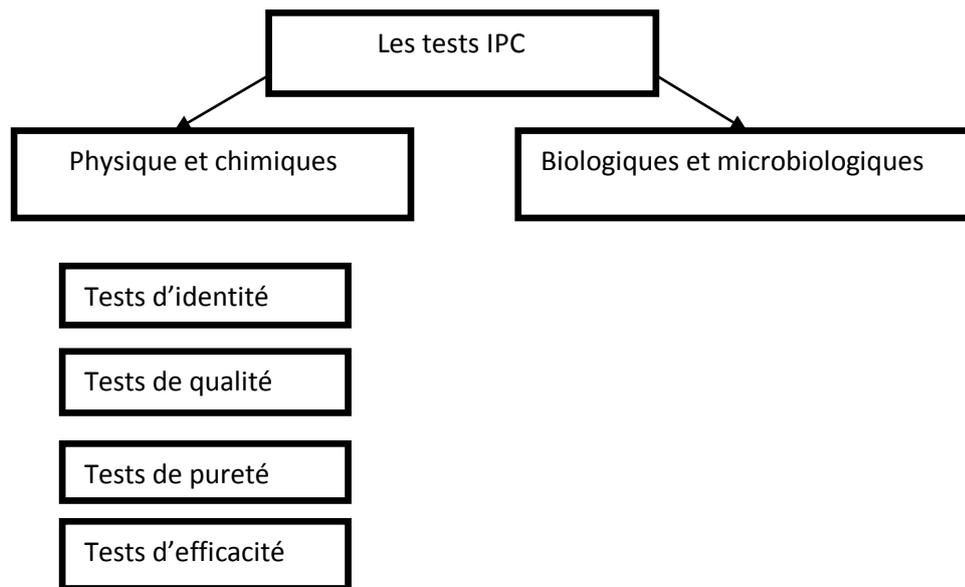


Figure 10: protocole standard et critère à vérifier

- Les tests physiques et chimiques :

Les tests d'identité : ces tests sont des méthodes chimiques qualitatives utilisées pour confirmer la présence réelle du composé.

Les tests de qualité : ces tests sont les méthodes physiques utilisées pour mesurer avec précision les propriétés caractéristiques des médicaments.

Les tests de pureté : les tests de pureté sont conçus pour estimer les niveaux de toutes les impuretés et de tous les contaminants connus et significatifs dans la substance médicamenteuse évaluée.

Les tests d'efficacité : les tests d'efficacité sont des essais qui permettent d'estimer la quantité d'un ingrédient actif dans un médicament.

- Les tests biologiques et microbiologiques :

Il comprend des essais macro et micro biologiques et des tests de sécurité, de toxicité, de pyrogénicité, de stérilité, d'activité antiseptique et d'efficacité des agents de conservation antimicrobiens. Les tests biologiques des médicaments peuvent être de nature qualitative ou quantitative. Ils utilisent des animaux intacts, des préparations animales, des tissus vivants isolés.

Les méthodes biologiques sont utilisées dans les situations suivantes :

- Lorsque les substances médicamenteuses n'ont pas fait l'objet d'essais chimiques adéquats, bien que leur structure chimique ait été établie. Ex : insuline.
- Lorsque la structure chimique de la substance médicamenteuse n'a pas été entièrement élucidée. Ex : hormone parathyroïde.
- Lorsque le médicament est composé d'une substance dont la structure et l'activité varient. Ex : la digitaline et l'hormone hypophysaire postérieure.
- Lorsqu'il est impossible d'isoler le médicament de ses substances interférentes. Ex : l'isolement de la vitamine D à partir d'huiles irradiées.

- Lorsque l'activité biologique de la substance médicamenteuse n'est pas définie par un essai chimique.

4.2.3 Le contrôle qualité in process selon la forme pharmaceutique :

Tableau VI: contrôle qualité in process selon la forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique	Les essais en cours de fabrication
Les comprimés	Sur le grain : <ul style="list-style-type: none"> - L'homogénéité du mélange - L'humidité résiduelle - La fluidité du grain Sur le comprimé : <ul style="list-style-type: none"> - L'aspect macroscopique - L'uniformité de teneur - L'uniformité de masse - L'épaisseur - Le temps de désagrégation - La vitesse de dissolution - La dureté - La sécabilité - La friabilité - La teneur en principe actif Sur le comprimé enrobé (contrôle de l'enrobage) : <ul style="list-style-type: none"> - Sa dureté - Sa résistance - Sa solubilité - Sa perméabilité à l'air et à l'eau - La régularité de sa répartition et l'homogénéité de sa couleur
Les capsules	<ul style="list-style-type: none"> - L'uniformité de masse - L'uniformité de teneur - Le temps de désagrégation - La vitesse de dissolution
Les poudres	<ul style="list-style-type: none"> - La granulométrie - L'uniformité de masse - L'uniformité de teneur
Les gommes à mâcher	<ul style="list-style-type: none"> - La libération des principes actifs - L'uniformité de teneur - L'uniformité de masse
Les lyophilisats	<ul style="list-style-type: none"> - L'humidité résiduelle - L'uniformité de masse - Temps de désagrégation
Les préparations parentérales	<ul style="list-style-type: none"> - L'aspect, la coloration et la limpidité des solutions - Le PH (la neutralité) - La pression osmotique (l'isotonie) - La recherche des substances pyrogènes - La stérilité
Les suppositoires	<ul style="list-style-type: none"> - Le contrôle organoleptique (aspect homogène en

	<p>surface et en profondeur)</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'uniformité de masse - L'uniformité de teneur - La dureté - La désagrégation - Le temps de ramollissement (pour les suppositoires lipophiles) - La dissolution - L'identification et le dosage du principe actif et des adjuvants
Les préparations vaginales	<ul style="list-style-type: none"> - L'uniformité de teneur - L'uniformité de masse - La désagrégation - La dissolution (pour les préparations à libération modifiée)
Les collyres	<ul style="list-style-type: none"> - Le dosage du principe actif - L'identification des différents constituants - La stérilité - Le PH et le pouvoir tampon - L'abaissement cryoscopique - La limpidité - La viscosité - La taille des particules (pour les suspensions)
Les préparations percutanées	<ul style="list-style-type: none"> - L'homogénéité - La détermination de la consistance par les essais de : <ul style="list-style-type: none"> ● Viscosité ● Dureté ● Force d'extrusion ● Capacité d'étalement ● Pouvoir d'adhésion - Le PH - La stérilité (pour application sur des plaies ouvertes)

4.2.3.1 Les comprimés :

1. Sur le grain

- **L'homogénéité du mélange** : Dans le cas des mélanges de poudres de couleurs différentes, un simple examen visuel donne une idée du degré d'homogénéité. Le contrôle lui-même consiste à prélever des échantillons de même taille à différents niveaux du mélange, à déterminer dans chaque prélèvement les proportions relatives d'un des composants (dosage du principe actif en général). Cela permet au cours d'une mise au point de déterminer les conditions opératoires optimales. Un mélange absolument homogène n'existe pas. Il n'y a qu'une probabilité pour chaque constituant d'avoir une concentration donnée en tout point du mélange. L'importance de l'écart par rapport à la valeur théorique dépend de la taille de l'échantillon. Dans la pratique, on choisit la dose thérapeutique comme ordre de grandeur.
- **L'humidité résiduelle** : L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif. Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont

utilisables mais pour une détermination rapide, il existe des balances à humidité conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau par infrarouge par exemple :

-Mouillabilité, désagrégation, dissolution : Le comportement dans l'eau des granulés est important car il conditionne leur efficacité. Dans l'eau ou dans un suc digestif, ils doivent se désagréger et libérer rapidement le principe actif.

-Aptitude à la compression : Pour ce qui est des granulés destinés à la fabrication des comprimés, leurs qualités sont appréciées d'après les propriétés des comprimés obtenus : dureté, désagrégation, poids, etc.

- **La fluidité du grain** : La facilité d'écoulement d'un granulé est importante pour leur répartition volumétrique surtout lorsque celle-ci doit être rapide. Elle conditionne l'uniformité de masse des comprimés et des gélules. Pour cette détermination il existe différents procédés simples et rapides. Par exemple :

- la vitesse d'écoulement d'une quantité donnée de grain dans un entonnoir. La pharmacopée décrit cet essai d'écoulement et donne les dimensions de l'entonnoir à utiliser ;

-L'écoulement du grain sur la section horizontale d'un cylindre et mesure de la hauteur du tas conique formé. Plus la fluidité est grande et moins le tas est élevé. La méthode est également décrite à la Pharmacopée européenne.

2. Sur le Comprimé

- **L'aspect macroscopique** : Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage).
- **L'uniformité de teneur** : Cet essai a pour but de vérifier que dans un échantillon de 10 unités prélevées au hasard, les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.
- **L'uniformité de masse** : L'essai consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard et à déterminer la masse moyenne m . Deux résultats au maximum peuvent s'écarter de plus e % de la valeur de m et aucun ne doit correspondre à un écart supérieur à $2e$ %. La limite e varie avec la forme pharmaceutique : sa valeur est indiquée dans la monographie correspondante. Plusieurs limites peuvent être données en fonction de la masse moyenne car l'erreur relative possible est plus grande pour les petites unités, d'où une plus grande tolérance.⁹⁶

A) Pesez 20 comprimés choisis au hasard, chacun individuellement. $X_1, X_2, X_3... X_z$

B) Déterminez le poids moyen. $X = (X_1 + X_2 + X_3 + ... + X_z) / 20$

C) Limite :

-Limite supérieure = poids moyen + (poids moyen * % d'erreur)

- Limite inférieure = poids moyen - (poids moyen * % d'erreur)

⁹⁶Le Hir Alian, Chaumeil Jean. Claude, Brossard Denis, ABREGES DE PHARMACIE : pharmacie galénique, BPF des médicaments, partie4 : forme pharmaceutique, 9eme édition, Elsevier Masson, 2009.

- Les poids individuels sont comparés aux limites supérieure et inférieure.

-Pas plus de deux des comprimés ne s'écartent du poids moyen de plus du % d'erreur indiqué, et aucun comprimé ne s'écarte de plus du double de ce pourcentage. ⁹⁷

- **L'épaisseur** : On vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide d'un pied à coulisse, éventuellement pour les comprimés bombés l'épaisseur au centre et sur les bords et le rayon de courbure qui est important pour l'enrobage ultérieur et le conditionnement.
- **Temps de désagrégation ou de délitement** : Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Il existe différents types d'appareils pour cet essai. Celui de la Pharmacopée européenne est le plus utilisé. Pour l'essai, on place un comprimé puis un disque dans chaque tube de l'appareil. Au bout de 15 min, il ne doit rester aucun résidu sur les grilles. La limite de 15 min a été introduite à la pharmacopée pour éviter les abus mais il est évident qu'elle est à étudier pour chaque principe actif en fonction de sa biodisponibilité et de la vitesse d'action désirée.
- **La vitesse de dissolution** : Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés, plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans ce cas d'une part une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide (assimilable à une réaction chimique) et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface du solide vers le sein de la solution. La vitesse de dissolution dépend du phénomène le plus lent.

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney (1897) :

$$Dc/Dt = KS (C_s - C_t)$$

S = surface de contact solide liquide ;

C_s = concentration à saturation du produit à dissoudre ;

C_t = concentration de la solution à l'instant t.

K = constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, donc d'une grande variété de facteurs comprenant la température, la viscosité et le degré d'agitation.

- **Dureté ou résistance à la rupture** : L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. ⁹⁸Dont l'importance du test est :
 - ✓ Pour déterminer la nécessité de régler la pression sur la machine à comprimés.
 - ✓ La dureté peut affecter la désintégration.
 - ✓ Ainsi, si le comprimé est trop dur, il risque de ne pas se désintégrer dans le laps de temps requis. Et si le comprimé est trop mou, il ne résistera pas à la manipulation lors des traitements ultérieurs tels que l'enrobage ou l'emballage.
 - ✓ En général, si la dureté du comprimé est trop élevée, nous vérifions d'abord sa désintégration avant de rejeter le lot. Si la désintégration est dans les limites, nous acceptons le lot. Si la dureté est élevée+ la désintégration se situe dans un délai, nous acceptons le lot. ⁹⁹

⁹⁷SagarKishorSavale, In ProcessQuality Control Tests (IPQC) for Pharmaceutical Products, October 2018.

⁹⁸Le Hir Alian, Chaumeil Jean. Claude, Brossard Denis, ABREGES DE PHARMACIE : pharmacie galénique, BPF des médicaments, partie4 : forme pharmaceutique, 9eme édition, Elsevier Masson,2009

⁹⁹SagarKishorSavale, In ProcessQuality Control Tests (IPQC) for Pharmaceutical Products, October 2018.

- **La sécabilité.** : Cet essai doit être réalisé sur les comprimés comportant un ou deux barres de cassure. Il faut vérifier sur un certain nombre de comprimés que les fractions sont de masses à peu près égales.
- **La friabilité** : Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minimale sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

3. Sur le Comprimé enrobé

- **La dureté et la résistance**
- **La solubilité** : L'essai de désagrégation se fait dans les mêmes conditions que pour les comprimés nus mais la limite pour les comprimés pelliculés est de 30 min et de 60 min pour les comprimés dragéifiés.
- **La perméabilité à l'air et à l'eau.**
- **La régularité de sa répartition et l'homogénéité de sa couleur.**

4.2.3.2 *Les capsules :*

- **Uniformité de masse** : On pèse individuellement vingt capsules. On les ouvre et on les vide. Dans le cas des capsules molles, on lave les enveloppes avec de l'éther ou un autre solvant volatil. Les enveloppes sont pesées et la masse du contenu est obtenue par différence.
- **Uniformité de teneur.**
- **Temps de désagrégation** : L'essai se fait dans les mêmes conditions que pour les comprimés non enrobés. La limite pour les capsules dures et molles est de 30 min.
- **Vitesse de dissolution.**

4.2.3.3 *Les poudres :*

- **Granulométrie** : Les différentes techniques de l'analyse granulométrique sont utilisables, mais le plus souvent on a recours au tamis. Dans la majorité des cas, les particules doivent être de dimensions homogènes mais dans celui des grains pour comprimés, une certaine proportion de « fines » peut être souhaitable pour améliorer l'écoulement. La forme des particules est importante car elle a une influence sur la plupart des autres propriétés du granulé. Elle peut être appréciée à l'œil nu ou à l'aide d'un système optique approprié. Elle peut être selon les cas plus ou moins régulier, arrondie ou allongée.
- **L'uniformité de masse et l'uniformité de teneur.**

4.2.3.4 *Les gommes à mâcher*

- **La libération du principe actif** : qui consiste à soumettre un morceau de gommes à mâcher à une mastication mécanique réalisée dans une petite chambre cylindrique contenant un volume déterminé de solution tampon. À des intervalles donnés, des prélèvements sont effectués pour les dosages.
- **L'uniformité de masse et l'uniformité de teneur.**

4.2.3.5 *Les lyophilisats*

- **L'humidité résiduelle.**

- **L'uniformité de masse.**
- **Temps de désagrégation :** la dispersion doit se faire en moins de 5 min dans 200 ml d'eau à 19–20 °C.

4.2.3.6 Les préparations parentérales

- **Le contrôle optique :**

L'aspect : Une modification de l'aspect initial est un signe d'altération d'une préparation. Très souvent dans les solutions injectables, l'apparition d'une coloration anormale est facile à détecter par un examen visuel du récipient sur fond blanc. Pour les solutions colorées, les changements de couleurs sont détectés par comparaison avec un témoin et éventuellement avec une gamme étalon appropriée ou même à l'aide d'un électro photomètre. Dans le cas des récipients en verre, l'emploi du verre incolore rend plus facile ce contrôle.

La limpidité : les préparations injectables examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules. Dans ces conditions, il est possible de détecter des particules supérieures ou égales à 50 micromètres. La limpidité est assurée par filtration clarifiante sur l'une des matières filtrantes. Certaines d'entre elles, cédant elles-mêmes quelques particules (fibres surtout), doivent être suivies d'une plaque ou membrane qui n'en cède pas : verre fritté ou membrane d'ester de cellulose (anti voltigeur).

- **Le PH :** Le PH joue un rôle important dans la fabrication des préparations injectables du fait qu'il conditionne la tolérance par l'organisme et en particulier celles des hématies, sa stabilité donc sa conservation et parfois son activité, on cherche donc à ne pas trop s'éloigner de la neutralité. Il arrive assez souvent qu'un PH voisin de 7 ne soit pas compatible avec la stabilité du principe actif. C'est ainsi par exemple que les solutions injectables d'adrénaline et d'insuline officinales sont obligatoirement très acides (adrénaline : 3,5–4 ; insuline : 2,5–3,5).
La mesure du PH par les méthodes classiques : réactifs colorés et surtout PH-mètres.
Il est à noter que le PH peut être modifié au cours d'opérations telles que la filtration ou la stérilisation par la chaleur, d'où l'intérêt du contrôle du PH avant et après stérilisation.
- **L'isotonie « la pression osmotique » :** Les préparations injectables qui doivent entrer en contact avec les liquides tissulaires doivent avoir, dans la mesure du possible la même pression osmotique donc la même concentration molaire que ceux-ci. La difficulté de la mesure directe de la pression osmotique a conduit les expérimentateurs à l'évaluer indirectement. On préfère déterminer l'abaissement du point de congélation qui, comme la pression osmotique, varie avec le nombre de particules dissoutes (ions et molécules).
- **La recherche des substances pyrogènes :** Toutes les préparations parentérales doivent être apyrogènes, c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température.

-Technique de l'essai : L'injection de la solution à tester se fait lentement dans la veine marginale de l'oreille du lapin. La température est notée toutes les 30 min, puis la différence est faite entre la température maximale et la température initiale. L'essai est d'abord réalisé sur un groupe de trois lapins. S'il est douteux on recommence sur un 2eme groupe de trois, puis un 3eme et un 4eme éventuellement.

- **La stérilité :** il est réalisé soit par la technique de filtration sur membrane, soit par ensemencement direct du milieu nutritif avec le produit à examiner. Il comprend dans tous les cas des témoins négatifs appropriés constitués de préparations dont la stérilité est établie.

4.2.3.7 *Les suppositoires*

- **Le contrôle organoleptique** : Les suppositoires doivent avoir un aspect homogène en surface et en profondeur. La surface doit être unie, lisse et brillante. Il ne doit pas y avoir de fissurations dues à un refroidissement trop brutal ou à un démoulage prématuré ou trop tardif. Il ne doit pas y avoir d'efflorescence blanchâtre due à des mauvaises conditions de refroidissement (Fat bloom) ni de cristallisation des principes actifs en surface. La partie basale doit être bien plane si le raclage a été fait au bon moment au cours du refroidissement. L'examen en profondeur se fait après avoir coupé le suppositoire dans le sens de la longueur ou transversalement. On ne doit pas observer d'agglomération ou de sédimentation des principes actifs.
- **L'uniformité de masse** : on pèse individuellement 20 suppositoires. Les poids doivent se trouver dans les limites de plus ou moins 5 % du poids moyen avec cependant une tolérance de plus ou moins 10 % pour 2 unités.
- **L'uniformité de teneur** : la teneur individuelle est conforme si une unité au plus sur dix se situe en dehors des limites de 85 à 115 % de la teneur moyenne, mais pas au-delà de l'intervalle 75–125.
- **La dureté** : les suppositoires doivent être suffisamment durs à la température ordinaire pour être manipulés au moment du conditionnement et au moment de l'emploi. La Pharmacopée prescrit un essai de résistance à la rupture des suppositoires et des ovules. Elle décrit un appareil dans lequel le suppositoire est placé entre deux mâchoires. Des masses de 200 g permettent d'augmenter la pression progressivement. On opère dans une chambre thermo statée à 25 °C.
- **La désagrégation** : le temps de désagrégation (dissolution ou fusion) ne doit pas dépasser 30 min pour les suppositoires à excipients gras et 60 min pour les excipients hydrosolubles.
- **Le temps de ramollissement des suppositoires lipophiles** : cet essai est décrit dans la Pharmacopée pour déterminer à une température de 36 +/- 0,5 °C, le temps écoulé jusqu'à ce qu'un suppositoire placé dans une atmosphère saturée d'eau soit suffisamment ramolli pour ne plus offrir de résistance à une charge définie de 30 g.
- **La dissolution** : il est réalisé dans une cellule à flux continu adaptée
- **L'identification et le dosage du principe actif et des adjuvants**

4.2.3.8 *Les préparations vaginales*

- **L'uniformité de teneur et l'uniformité de masse.**
- **La désagrégation** : la limite étant de 60 min pour les ovules moulés et de 30 min pour les capsules vaginales.
- **La dissolution** : pour les préparations à libérations modifiée.¹⁰⁰

4.2.3.9 *Les collyres* :

- **Le dosage du principe actif et l'identification des différents constituants** : L'objectif d'un test d'identification est de vérifier l'identité du principe actif (PA) des produits pharmaceutiques

¹⁰⁰ **Le Hir Alian, Chaumeil Jean. Claude, Brossard Denis**, ABREGES DE PHARMACIE : pharmacie galénique, BPF des médicaments, partie 4 : forme pharmaceutique, 9eme édition, Elsevier Masson, 2009

ophtalmiques. Ce test doit permettre de distinguer les composés de structures étroitement liées susceptibles d'être présents.¹⁰¹

- **La stérilité** : la pharmacopée précise les conditions de prélèvements et d'ensemencements dans le cas des préparations ophtalmiques. Les applicateurs fournis séparément doivent satisfaire également à l'essai de stérilité.
- **Le PH et le pouvoir tampon** : Le PH du liquide lacrymal est approximativement compris entre 7,4 et 7,7. Les chiffres varient entre ces deux valeurs selon les auteurs. Il est possible qu'il y ait des variations chez un même sujet et aussi d'un sujet à l'autre, même en bonne santé. En principe, on devrait préparer des collyres de PH compris entre 7,4 et 7,7 mais, en fait, on a constaté que l'œil pouvait supporter sans réagir de plus grands écarts. On peut donc sortir de ces limites si le médicament n'est pas stable dans cette zone de PH, ceci du fait que les larmes possèdent un certain pouvoir tampon.
- **L'abaissement cryoscopique** : Il a été démontré que les larmes avaient la même pression osmotique qu'une solution à 9 ‰ de chlorure de sodium, c'est-à-dire la même que le sang. L'abaissement cryoscopique est de -0,52 °C. Dans la pratique, il a été démontré, que l'œil pouvait supporter des concentrations différentes de la valeur théorique. On peut atteindre des concentrations de 7 à 14 ‰ de chlorure de sodium sans sensation de douleur et sans larmolement important dans le cas d'un œil sain. Un œil pathologique peut être plus sensible. Il y a donc intérêt à rester autant que possible au voisinage de la concentration isotonique.¹⁰²
- **La limpidité** : Les solutions ophtalmiques doivent être exemptes de particules étrangères, ce qui est généralement réalisé par filtration. Le processus de filtration contribue également à la clarté de la solution.
- **La viscosité** : La viscosité mesure la résistance d'une solution à l'écoulement lorsqu'une contrainte est appliquée. La viscosité d'une solution est donnée en unités d'équilibre. L'unité centipoise (cp ou le pluriel cps) est égale à 0,01 poise et est le plus souvent utilisée dans les applications pharmaceutiques. la viscosité la plus courante souhaité dans les solutions ophtalmiques se situe entre 25 et 50 cps¹⁰³
- **La taille des particules pour les suspensions** : Examinée au microscope dans une chambre d'hémocytomètre, une prise d'essai de 10 µg de la phase solide ne doit pas contenir plus de 20 particules de plus de 25 µm, plus de 2 particules de plus de 50 µm et aucune particule de plus de 90 µm.¹⁰⁴

4.2.3.10 Les préparations percutanées :

- **L'homogénéité** : Macroscopiquement, on vérifie l'homogénéité d'une préparation par étalement en couche mince sur une surface plane à l'aide d'une spatule. Cet essai est complété par un examen au microscope qui permet de bien contrôler la dispersion, des poudres ou des

¹⁰¹ Md. SahabUddin, Abdullah Al Mamun, Md. TanvirKabir, JinnatRuksanaSetu, Sonia Zaman, YesminBegum and Md. Shah Amran Journal of advances in medical and pharmaceutical science, Quality control test for ophthalmic pharmaceuticals: pharmacopeial Standards and Specifications, 2017

¹⁰² Le Hir Alian, Chaumeil Jean. Claude, Brossard Denis, ABREGES DE PHARMACIE : pharmacie galénique, BPF des médicaments, partie 4 : forme pharmaceutique, 9eme édition, Elsevier Masson, 2009

¹⁰³ Md. SahabUddin, Abdullah Al Mamun, Md. TanvirKabir, JinnatRuksanaSetu, Sonia Zaman, YesminBegum and Md. Shah Amran, Journal of advances in medical and pharmaceutical science, Quality control test for ophthalmic pharmaceuticals : Pharmacopeial Standards and Specifications, 2017.

¹⁰⁴ Le Hir Alian, Chaumeil Jean. Claude, Brossard Denis, ABREGES DE PHARMACIE : pharmacie galénique, BPF des médicaments, partie 4 : forme pharmaceutique, 9eme édition, Elsevier Masson, 2009

gouttelettes de liquides dans une émulsion. Lorsque la taille des particules des composants incorporés a une influence sur l'activité thérapeutique, elle doit être contrôlée.

- **La détermination de la consistance** : La semi-solidité d'un produit se définit par la mesure de la consistance. Celle-ci d'autant plus d'importance qu'il y a à en tenir compte pour les modalités de fabrication et les conditions d'utilisation et qu'elle influe sur la facilité d'étalement, l'adhésion aux tissus et la biodisponibilité des principes actifs, ainsi que sur la stabilité dans le cas des émulsions et des suspensions. Ceci explique la diversité des essais envisageables :
 - ✓ **Viscosité** : viscosimètres à écoulement, à mobile tournant, etc.
 - ✓ **Dureté** : l'essai consiste à mesurer l'enfoncement d'un mobile, en général conique, dans le produit semi-solide, dans des conditions rigoureusement définies
 - ✓ **Force d'extrusion** : mesure de la force nécessaire pour expulser une quantité déterminée de pommade à partir d'un tube.
 - ✓ **Capacité d'étalement** : mesure de la surface d'étalement sous l'action d'une force déterminée.
 - ✓ **Pouvoir d'adhésion** : mesure du temps nécessaire pour séparer deux surfaces solides enduites de pommade à l'aide d'un poids donné.
- **Le pH** : Le pH d'une préparation est intéressant à connaître car il peut avoir des influences sur la stabilité d'une émulsion ou d'un gel, sur la viscosité de certains gels, sur la stabilité des principes actifs, sur la compatibilité avec les excipients, sur l'activité des conservateurs.
- **La stérilité** : Si la préparation est destinée à être appliquée sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte, il y a intérêt à ce qu'elle soit stérile. La Pharmacopée exige que l'essai de stérilité soit réalisé lorsque l'étiquette porte la mention « stérile ». Dans le cas des préparations aqueuses non stériles, la qualité microbiologique des fabrications et l'efficacité des conservateurs antimicrobiens doit être vérifiée.¹⁰⁵

5 Protocole de validation de la forme solide :¹⁰⁶

La validation de nombreux aspects antérieurs du développement est essentielle pour les phases ultérieures du processus.

Sans une caractérisation, une spécification et un contrôle appropriés de ces premières étapes de développement, les bases seront faibles et ne permettent pas de soutenir le produit en évolution lorsqu'il sera remis en question lors de la validation formelle des lots pilotes et de production.

5.1 Validation des matières premières :

Le processus de validation d'une forme solide commence par la validation des matières premières (principes actifs et excipients) car c'est l'une des principales causes de variation ou d'écart des produits par rapport aux spécifications.

Le principe actif peut représenter le composant le plus incontrôlable dans le schéma complet de validation du produit/processus, car des propriétés physiques clés telles que la morphologie et la taille des particules peuvent ne pas être entièrement définies aussi tôt dans la séquence. Souvent, la synthèse

¹⁰⁵ **Le Hir Alian, Chaumeil Jean. Claude, Brossard Denis**, ABREGES DE PHARMACIE : pharmacie galénique, BPF des médicaments, partie 4 : forme pharmaceutique, 9eme édition, Elsevier Masson,2009

¹⁰⁶ **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical Process Validation, Validation of solid dosage forms, An international thirdedition, Revised and expanded , New york.

du nouvel principe actif n'est pas finalisée et des changements se produisent au cours du développement du composé.

Exemple : pour obtenir un mélange uniforme de principe actif avec d'autres composants de la formule, soit pour une granulation humide ultérieure, soit pour un traitement par compression directe, il est essentiel que le principe actif soit compatible avec les autres ingrédients en termes de taille, de densité et de forme des particules afin de permettre une distribution homogène des constituants dans le mélange avant la compression. Si le processus de broyage n'est pas contrôlé et correctement validé de manière à obtenir une distribution reproductible de la taille des particules, les irrégularités dans la distribution du mélange entraîneront des problèmes d'uniformité du contenu du produit fini.

La validation des excipients utilisés dans les formes solides est également extrêmement importante. Les excipients peuvent représenter moins de 1 % d'une formule de comprimé ou jusqu'à 99 %. Il n'est pas moins important de valider les caractéristiques critiques de la matière à 1 % que d'un excipient utilisé en plus grande quantité. Les facteurs à prendre en compte sont : la qualité et la source des excipients, la taille et la forme des particules, et la variabilité d'un lot à l'autre.

Exemple : La cellulose microcristalline est largement utilisée comme diluant. Elle est fabriquée en différentes qualités et par différentes sociétés. Il peut y avoir des différences significatives dans la composition chimique, la cristallinité et la distribution de la taille des particules entre les différents lots de cellulose microcristalline. Les différences dans la distribution de la taille des particules de cellulose microcristalline peuvent affecter l'étape de granulation humide et/ou l'uniformité du mélange d'une formulation de comprimé. Dans le cas des formulations à compression directe, les différences de distribution de la taille des particules entre les lots peuvent avoir pour conséquence que le mélange initial n'est pas réellement uniforme lorsqu'on utilise les paramètres de traitement validés, ou que les matériaux se séparent pendant la compression.

Les étapes de la validation d'une matière première ou d'un excipient suivent celles citées dans les BPF et dans la documentation écrite officielle des procédures et méthodes utilisées :

1. Chaque matière première doit être validée en effectuant des contrôles sur plusieurs lots (au moins trois) du fournisseur principal ainsi que du fournisseur alternatif. Les lots choisis doivent être sélectionnés de manière à représenter la gamme des spécifications acceptables, tant élevées que faibles.
2. En fonction de la sensibilité de la matière première, la stabilité physique, chimique et/ou microbiologique doit être évaluée ; notamment pour les ingrédients liquides ou semi-solides, pour lesquels l'interaction avec le récipient ou la perméabilité du récipient à l'air et à l'humidité pourrait avoir un effet néfaste sur la matière première.
3. Une fois que les échantillons de matières premières ont été sélectionnés comme étant tombés dans une gamme établie et acceptable de spécifications et de stabilité, ils doivent être utilisés pour fabriquer un lot de produit fini. Il peut être approprié de fabriquer plusieurs lots de produit fini avec des matières premières se situant aux extrémités inférieure et supérieure de la limite de spécification. Ces essais seraient particulièrement utiles lorsqu'on sait que le produit peut être sensible à de petites modifications des caractéristiques des excipients ou du principe actif.
4. L'étape finale de la validation des matières premières devrait impliquer une inspection sur place du fournisseur pour examiner ses opérations de fabrication et ses procédures de contrôle. La fiabilité de chaque fournisseur et la conformité de chacun aux exigences réglementaires doivent également être déterminées.

5.2 Validation des méthodes analytiques :

À moins qu'une méthode analytique ou une série de méthodes appropriées soient disponibles pour évaluer la qualité et le rendement d'une forme solide, le programme de validation aura une valeur limitée.

Les critères d'analyse qui doivent être évalués avant le début de tout programme de validation :

- ✓ Exactitude de la méthode : Capacité d'une méthode à mesurer la valeur réelle d'un échantillon.
- ✓ Précision de la méthode : capacité d'une méthode à estimer la reproductibilité d'une valeur donnée, mais pas nécessairement la valeur réelle.
- ✓ Spécificité : capacité de mesurer avec précision l'analyte dans la présence d'autres composants.
- ✓ Variation en cours de journée et entre les jours : la précision et l'exactitude de la méthode changent-elles lorsqu'elles sont effectuées plusieurs fois le même jour et répétées le jour suivant ?
- ✓ Variation entre opérateurs : Répétition des études de précision et d'exactitude dans le même laboratoire en utilisant le même instrument mais en faisant appel à des analystes différents pour contester la reproductibilité de la méthode.
- ✓ Variation entre les instruments : Comment les différents instruments d'un même laboratoire dirigé par le même analyste affecteront-ils l'exactitude et la précision de la méthode ?
- ✓ Variation entre laboratoires : La précision et l'exactitude de la méthode seront-elles les mêmes entre les laboratoires de développement et de contrôle de la qualité ?

5.3 Validation des équipements/installations :

L'équipement existant ou nouveau avant d'être utilisé pour la fabrication du nouveau produit pharmaceutique doit faire l'objet d'une évaluation complète appelée protocole de validation. Ce protocole peut être divisé en un certain nombre de composants, mais il comporte généralement une qualification de la conception, une qualification de l'installation, une qualification du fonctionnement, une qualification des performances, et une qualification de la maintenance (étalonnage, nettoyage et réparation). Contrairement à ce que nous pouvons croire, les nouveaux équipements et systèmes peuvent parfois être plus difficiles à valider que les anciens biens usés car ils n'ont pas d'historique d'utilisation (fonctionnement et maintenance).

5.4 Définition et contrôle des variables de processus :

La validation des procédés peut être définie comme un moyen de remettre en question un procédé en cours de développement afin de déterminer quelles variables doivent être contrôlées pour garantir la production de façon uniforme d'un produit ou d'un intermédiaire. Elle permet également de réaliser un audit qualité permanent du processus pendant la phase de commercialisation du produit afin de garantir sa conformité à ces spécifications. Les données ou les informations pertinentes sont collectées pendant la phase de pré formulation, et des données supplémentaires sont générées pendant le développement et l'évaluation de la formulation, le développement du processus et la fabrication à grande échelle. Les informations recueillies au cours de ces quatre étapes sont évaluées pour déterminer quels paramètres du processus peuvent être utilisés comme outils possibles pour montrer que le produit est sous contrôle approprié.

Les étapes importantes dans le développement d'un programme de validation :

1. Obtenir des données d'essai pour déterminer la plage numérique de chaque paramètre (ex : évaluer la dureté du comprimé sur une série de lots qui permet d'obtenir une friabilité, une désintégration et une dissolution acceptables).
2. Établissement de limites de spécification à partir des données d'essai dérivées pour un paramètre donné. Sur la base des données recueillies et à l'aide de techniques statistiques, déterminer les extrêmes de dureté acceptables (haute et basse) qui donneraient une assurance de 95 % que les spécifications de friabilité, de désintégration et de dissolution seraient respectées.
3. Déterminer dans quelle mesure la limite de spécification indique que le processus est sous contrôle. Remettre en question le processus en produisant des produits aux extrêmes de la limite de spécification pour s'assurer que toutes les spécifications du produit sont respectées.
4. Certifier l'équipement utilisé pour obtenir les données et suivre le processus. S'assurer que les conditions de fonctionnement de l'équipement sont dans les limites des spécifications en cas de variations de la charge du produit.

Une fois que cela a été fait, on peut procéder à l'essai réel du produit en utilisant ces paramètres et leurs spécifications pour valider que le processus donnera un produit acceptable.

Essais en cours de fabrication :

1. *Teneur en humidité de la "granulation sèche"* : La perte à la dessiccation (LOD) peut être utilisée pour déterminer si le solvant de granulation a été ou non éliminé à un niveau suffisant pendant l'opération de séchage (généralement moins de 2 % d'humidité).
2. *Distribution de la taille des particules de granulation* : Un paramètre extrêmement important qui peut affecter la compressibilité, la dureté, l'épaisseur, la désintégration, la dissolution, la variation de poids et l'uniformité du contenu des comprimés. Ce paramètre, qui peut être mesuré par analyse par tamisage, doit être surveillé tout au long du processus de validation des comprimés.
3. *Uniformité des mélanges* : Des échantillons du mélange sont prélevés et analysés pour s'assurer que le PA est uniformément dispersé dans le mélange. La durée de mélange appropriée doit être établie afin que le mélange ne soit ni trop ni peu mélangé. La technique d'échantillonnage est essentielle pour que ce test soit valable.
4. *Poids individuel des comprimés/capsules* : Le poids de chaque comprimé ou capsule est déterminé tout au long de la compression/encapsulation afin de s'assurer que la matière circule correctement et que l'équipement fonctionne de manière constante. Le poids individuel doit se situer à moins de 5 % du poids nominal. Les fluctuations de poids ou les ajustements fréquents des machines suggèrent que la formulation/le processus n'est pas optimisé et/ou que l'équipement peut nécessiter un entretien.
5. *Dureté des comprimés* : La dureté des comprimés est déterminée périodiquement tout au long du lot afin de s'assurer que les comprimés sont suffisamment résistants pour l'enrobage, l'emballage et la distribution et qu'ils ne sont pas trop durs pour affecter la dissolution.
6. *Épaisseur du comprimé* : L'épaisseur des comprimés est également déterminée périodiquement dans le lot et est indirectement liée à la dureté. C'est une autre indication de la qualité de l'écoulement et de la compression de la formulation.
7. *Désintégration* : La désintégration est déterminée pendant la fabrication comme un prédicteur de la performance des comprimés.

Essais sur les produits finis :

1. *Apparence* : Les comprimés doivent être examinés pour détecter des problèmes tels que la marbrure des comprimés, le filmage des comprimés, le capsulage des comprimés et la couleur.
2. *Teneur en principe actif* : Ce test permet de déterminer si le produit contient ou non la quantité de PA indiquée sur l'étiquette.
3. *Uniformité du contenu* : Des échantillons sont prélevés sur l'ensemble du profil du lot (début, milieu et fin) et analysés pour s'assurer que les produits sont conformes aux normes fixées (± 15 % de la quantité indiquée sur l'étiquette) ou à des limites internes plus strictes. Il indiquera s'il y a démixtion pendant l'opération de fabrication (c'est-à-dire ségrégation pendant le flux de granulation à partir d'un bac de stockage).
4. *Dureté des comprimés* : Paramètre critique pour la manipulation et la performance du produit.
5. *La friabilité des comprimés* : La friabilité est une caractéristique importante du comprimé : elle permet de résister aux ébréchures et fissurations pendant les opérations d'emballage et d'expédition.
6. *Dissolution* : La dissolution est importante pour garantir les caractéristiques de libération du PA et l'uniformité d'un lot à l'autre.

Ces paramètres de test clés sont les critères d'évaluation des principales variables de traitement des formes solides qui sont :

- ✓ Temps et vitesse de mélange dans les mélangeurs et les granulateurs
- ✓ Taux d'ajout de solvants dans les broyeurs
- ✓ Temps, température et conditions de circulation de l'air dans les séchoirs et les coucheuses
- ✓ Taille des tamis, vitesse d'alimentation et vitesse de broyage dans les broyeurs
- ✓ Vitesse de la machine et force de compression dans les comprimeurs
- ✓ Vitesse et volume de remplissage de la machine d'encapsulation

Les essais de validation des procédés sont généralement effectués sur les trois premiers lots de produits fabriqués dans des équipements de taille industrielle. Les essais de revalidation ne sont effectués que lorsqu'un changement "significatif" est intervenu (un changement qui modifiera les spécifications du produit en cours de fabrication ou du produit final établies lors de la validation).

5.5 Lignes directrices pour la validation des formes solides :

De nombreux facteurs doivent être pris en compte lors de l'élaboration et de la validation des formes de dosage solides. Les figures 11 et 12 sont des organigrammes pour la validation des procédés nouveaux et existants.

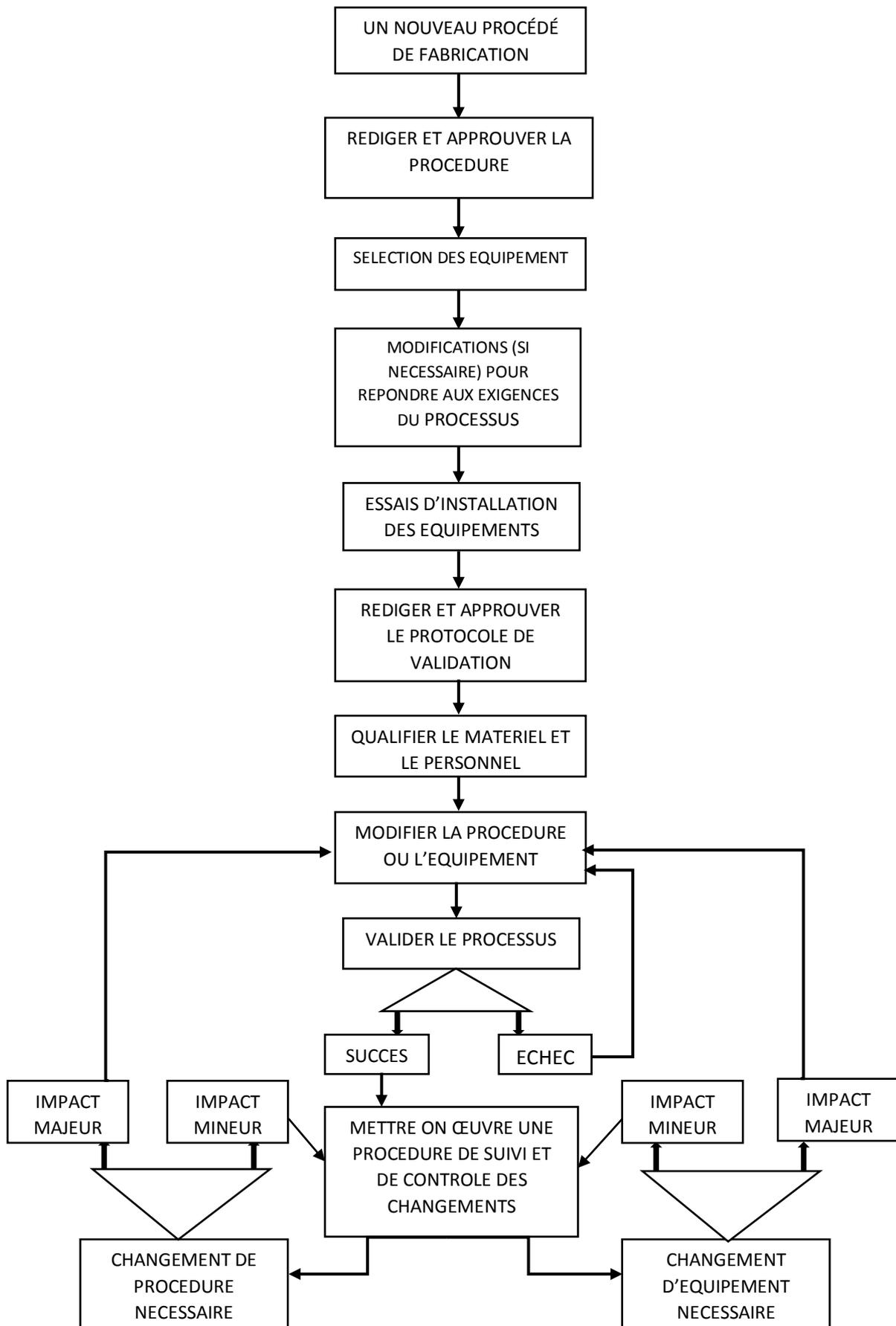


Figure 11: validation de nouveaux procédés

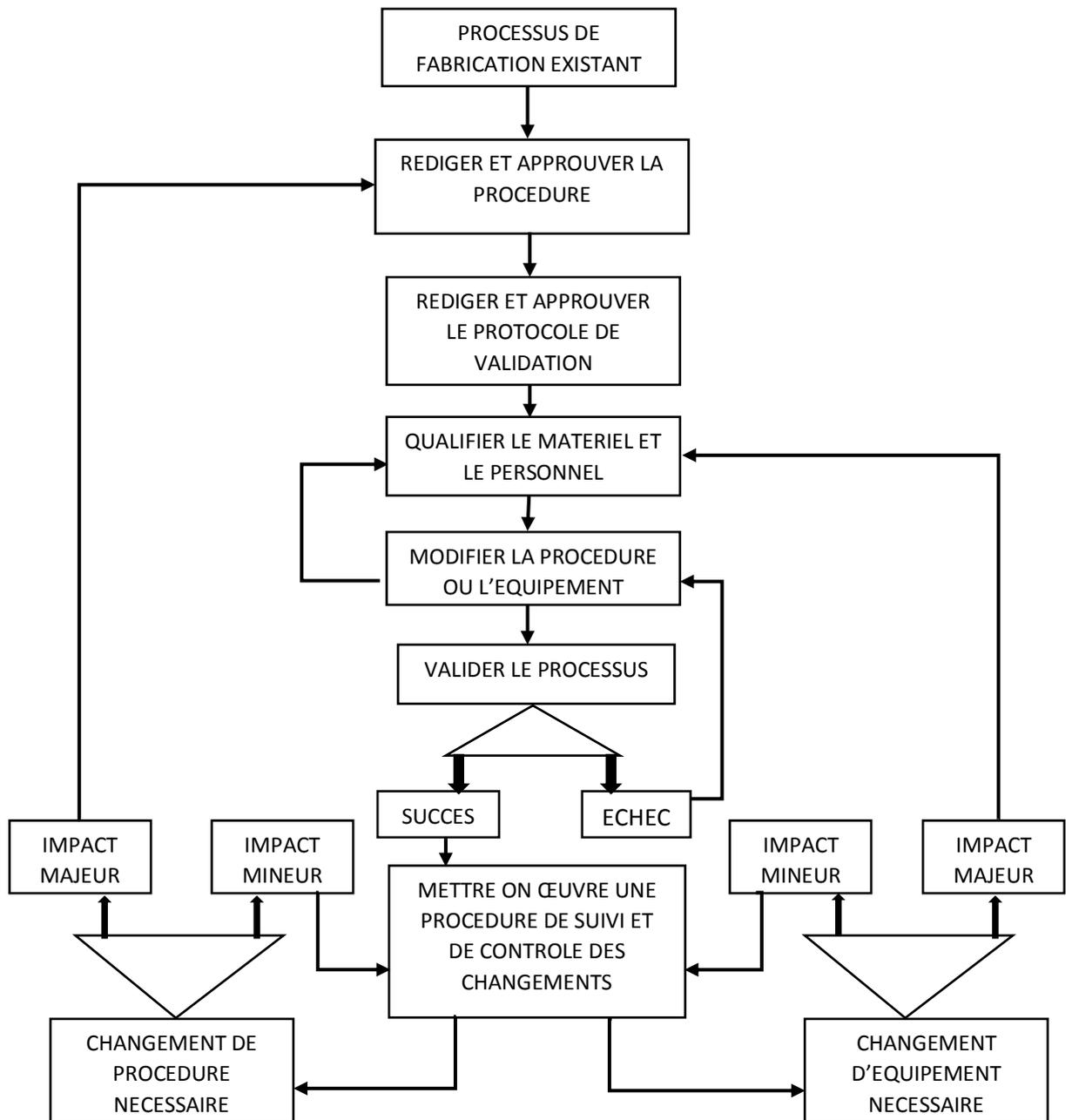


Figure 12: validation des procédés existants

5.6 Les comprimés :¹⁰⁷

a-Composition :

Identifier les principales propriétés physicochimiques de la substance médicamenteuse qui doivent être prises en compte dans l'élaboration de la formulation, comme par exemple :

- Solubilité de la substance médicamenteuse dans toute la gamme des pH physiologiques : En fonction de la solubilité du médicament, un agent tensioactif peut être nécessaire pour améliorer la dissolution.
- Distribution de la taille des particules : La distribution de la taille des particules du médicament peut déterminer la qualité d'un excipient à utiliser.
- Morphologie : Si le médicament est amorphe ou présente différents polymorphies, certains excipients peuvent être utilisés pour empêcher la conversion du médicament en d'autres formes physiques.
- Densité réelle et volumique : Un excipient ayant une densité apparente similaire à celle du médicament peut être choisi pour minimiser la ségrégation, en particulier dans le cas d'une formulation à compression directe.
- Flux de matières et compressibilité : Une matière à écoulement libre et hautement compressible, comme la cellulose microcristalline, peut être utilisée pour les médicaments dont les propriétés d'écoulement ou de compressibilité sont médiocres.
- Hygroscopicité : Des conditions de travail environnementales particulières peuvent être nécessaires pour garantir que l'humidité ne soit pas absorbée pendant le stockage des matières ou pendant la fabrication du comprimé.
- Point de fusion : si le médicament a un point de fusion bas, il peut être nécessaire de développer une formulation à compression directe au lieu d'une formulation à granulation humide pour éviter de sécher la matière et de risquer de faire fondre ou de dégrader le médicament.

Indiquer la raison de la présence de chaque ingrédient dans la formule.

Indiquer si une qualité ou un fabricant particulier est nécessaire pour une matière et les raisons.

Justifier le niveau ou la gamme de chaque matière, en particulier le liant, le désintégrant et le lubrifiant.

Expliquer les opérations unitaires requises par rapport à la formule des comprimés.

b- Evaluation et sélection du processus :

Déterminer les opérations nécessaires à la fabrication des comprimés.

1. Mélange ou incorporation

L'opération de mélange peut se produire une ou plusieurs fois au cours de la fabrication des comprimés.

Les propriétés physiques suivantes du principe actif et des excipients sont des facteurs permettant de créer un mélange uniforme :

- ✓ Densité

¹⁰⁷ Robert A.Nash, Alfred H.Wachter, Pharmaceutical Process Validation, Validation of solid dosage forms, Tablets, An international third edition, Revised and expanded , New york.

- ✓ Forme des particules
- ✓ Distribution de la taille des particules
- ✓ Surface

Les matières ayant des propriétés physiques similaires seront plus faciles à mélanger et ne se sépareront pas aussi facilement que les matières présentant de grandes différences.

Éléments à prendre en considération :

- ✓ Technique de mélange ou d'assemblage : Les techniques de diffusion, de convection (planétaire ou haute intensité) ou pneumatique (lit fluidisé) peuvent être utilisées pour mélanger ou malaxer des matières. La technique peut être différente, selon que vous mélangez le principe actif et les excipients pour une formulation à compression directe ou que vous ajoutez le lubrifiant à la granulation.
- ✓ Vitesse de mélange ou de malaxage : Déterminer l'intensité (cisaillement faible/élevé) et/ou la vitesse (tr/min) du mélange. Le mélange du principe actif et de l'excipient nécessitera un mélange plus intense que l'ajout du lubrifiant au mélange final.
- ✓ Temps de mélange: Quelle est la durée de mélange nécessaire pour obtenir un mélange uniforme ? Le temps de mélange dépend de la technique et de la vitesse de mélange. Des expériences doivent être effectuées pour déterminer si les matières peuvent être surmélangés, ce qui entraîne une séparation des matériaux qui peut se produire en raison des différences de propriétés physiques.
- ✓ L'uniformité des principes actifs : Des échantillons représentatifs doivent être prélevés dans l'ensemble du mélange pour déterminer l'uniformité. La technique d'échantillonnage et la manipulation des matières sont essentielles pour obtenir des résultats valides en matière d'uniformité du contenu. La ségrégation de l'échantillon peut se faire par une manipulation excessive, ce qui entraîne des résultats inexacts. Pour le mélange final (mélange avant compression), l'échantillon prélevé doit être équivalent au poids d'un seul comprimé.
- ✓ Uniformité des excipients : Outre l'uniformité du principe actif, les excipients doivent être uniformes dans le mélange.

2. Granulation humide (granulation par voie humide) :

Les paramètres de granulation humide à prendre en compte lors du développement et de la validation sont les suivants :

- ✓ Ajout de liant : la forme sous laquelle le liant doit être ajouté (en solution ou sec). L'ajout du liant à sec évite de devoir déterminer la concentration optimale du liant et de devoir fabriquer séparément la solution de liant.
- ✓ Concentration du liant : La concentration optimale de liant devra être déterminée pour la formulation. Si le liant doit être pulvérisé, la solution de liant doit être suffisamment diluée pour qu'elle puisse être pompée par la buse de pulvérisation. Elle doit également être suffisamment concentrée pour former des granulés sans surhumidifier les matières.
- ✓ Quantité de solution de liant : Une trop grande quantité de solution de liant mouillera les matières et prolongera le temps de séchage. La quantité de solution de liant est liée à la concentration du liant.
- ✓ Taux d'ajout de solution de mouillage : Définir le taux ou la plage de taux auxquels la solution peut être ajoutée aux matières.

- ✓ Temps de mélange : le temps de mélange nécessaire pour assurer la formation correcte des granulés. Les granulés qui ne sont pas suffisamment mélangés peuvent être incomplets ou faibles. Ces granulés peuvent avoir de mauvaises propriétés d'écoulement et de compression. D'autre part, le surmélange peut conduire à des granulés plus durs et à une vitesse de dissolution plus faible.
- ✓ Point final de la granulation : détermination du point final de granulation par un équipement de mesure et son contrôle en spécifiant les paramètres de traitement critiques.

3. Broyage humide :

Les granulés humides qui présentent une large gamme d'agrégats peuvent entraîner un séchage inefficace (temps de séchage longs et gros granulés ou grumeaux partiellement séchés). Les facteurs à prendre en compte sont les suivants :

- ✓ La taille et la capacité de l'équipement : Le broyeur doit être suffisamment grand pour broyer l'ensemble du lot dans un court délai afin de minimiser le temps de fabrication et d'éviter que la matière ne sèche pendant cette opération.
- ✓ Taille des tamis : Le tamis doit être suffisamment étroit pour broyer la matière, mais pas trop étroit pour provoquer un échauffement excessif du broyeur, ce qui entraînerait un séchage des grains.
- ✓ Vitesse du broyeur : La vitesse doit être suffisante pour broyer efficacement la matière sans forcer l'équipement.
- ✓ Vitesse d'alimentation : La vitesse d'alimentation des granulés humides est liée à la taille du tamis et à la taille et la vitesse du broyeur.

4. Séchage :

La technique de séchage nécessaire à la formulation doit être déterminé et justifié. La technique peut dépendre de facteurs tels que les propriétés du principe actif ou de la formulation et la disponibilité de l'équipement. La modification des techniques de séchage pourrait affecter les propriétés des comprimés telles que la dureté, la désintégration, la dissolution et la stabilité.

La teneur optimale en humidité des grains séchés doit être déterminée. Une teneur en humidité élevée peut entraîner le décollement ou l'adhérence des comprimés sur les poinçons et une mauvaise stabilité chimique en raison de l'hydrolyse. Une granulation trop sèche peut entraîner une mauvaise dureté et une mauvaise friabilité. L'analyse de la teneur en humidité peut être effectuée en utilisant les techniques classiques de perte à la dessiccation ou des techniques de pointe telles que la spectroscopie proche infrarouge (NIR).

Les paramètres à prendre en compte pendant le séchage sont les suivants :

- ✓ La température d'entrée/sortie : La température d'entrée est la température de l'air entrant dans le séchoir, tandis que la température de sortie est la température de sortie de l'unité. La température d'entrée est critique pour l'efficacité du séchage et doit être réglée suffisamment haute pour maximiser le séchage sans affecter la stabilité chimique/physique de la granulation. La température de sortie est un indicateur de la température des grains et augmentera vers la température d'entrée à mesure que la teneur en humidité des grains diminue (taux d'évaporation).
- ✓ Débit d'air : Le flux d'air doit être suffisant pour assurer l'élimination de l'air chargé d'humidité de la granulation humide. Un débit d'air insuffisant pourrait prolonger le séchage et affecter la

stabilité chimique du médicament. Le débit d'air et la température d'entrée/sortie sont des paramètres interdépendants et doivent être contrôlés ensemble.

- ✓ Uniformité de l'humidité : La teneur en humidité peut varier entre les grains. L'uniformité de la chaleur du séchoir, la quantité de grains par plateau et la fluidisation incomplète du lit sont des facteurs qui pourraient affecter l'uniformité de l'humidité de la granulation.
- ✓ Capacité de l'équipement : La charge qui peut être séchée efficacement dans l'équipement doit être connue. Une charge plus importante nécessitera plus d'humidité à éliminer lors du séchage et affectera le temps de séchage. Dans le cas du séchage en lit fluidisé, la charge maximale du séchoir est la charge au-dessus de laquelle le séchoir ne fluidise pas le matériau.

5. **Broyage :**

L'opération de broyage permettra de réduire la taille des particules des grains séchés. La répartition granulométrique qui en résulte affectera les propriétés de la matière telles que l'écoulement, la compressibilité, la désintégration et la dissolution. Il faudra déterminer la taille optimale des particules et leur répartition granulométrique pour la formulation. Les facteurs à prendre en compte lors du broyage sont les suivants :

- ✓ Le type de broyeur : Chaque type de broyeur comporte plusieurs variantes, en fonction des moyens de réduction des particules. Le type de broyeur peut générer une répartition différente de la taille des particules. Des tests de taille des particules devront être effectués lors de la substitution de types de broyeurs.
- ✓ Taille des tamis : La taille de tamis choisie aura une incidence sur la taille des particules. Une taille de tamis plus petite produira des particules plus fines et en plus grand nombre.
- ✓ Vitesse du broyage: Une vitesse de broyage plus élevée se traduira par une taille de particules plus petite et éventuellement une distribution de taille de particules plus large. Elle peut également générer plus de chaleur au produit, en fonction de la taille du tamis et de la vitesse d'alimentation, ce qui pourrait affecter la stabilité du produit.
- ✓ Vitesse d'alimentation : La vitesse d'alimentation dépend de la capacité du broyeur, de la taille du tamis et de la vitesse du broyeur.

6. **Compression des comprimés :**

La compression est une étape critique dans la production des comprimés. Les constituants des comprimés devront avoir des propriétés d'écoulement et de compression adéquates. La matière doit pouvoir s'écouler facilement de la trémie vers le cadre d'alimentation et dans les matrices. Un débit inadéquat peut entraîner un "trou à rats" dans la trémie et/ou une ségrégation du mélange dans la trémie/le cadre d'alimentation. Cela peut entraîner des problèmes de poids et d'uniformité du contenu des comprimés. Quant aux propriétés de compressibilité de la formulation, elles doivent être examinées sur une presse à comprimés instrumentée.

Les facteurs à prendre en compte lors de la compression sont les suivants :

- ✓ L'outillage : La forme, la taille et la concavité de l'outillage doivent être examinées en fonction des propriétés de la formulation et des spécifications commerciales. Pour les comprimés gravés (en relief), des facteurs tels que la position de la gravure sur le comprimé ainsi que la profondeur et le style de la gravure doivent être examinés afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'arrachement de la gravure lors de la compression ou de remplissage de la gravure lors de l'enrobage.

- ✓ Vitesse de compression : la formulation doit être comprimée à une large gamme de vitesses de compression afin de déterminer la plage de fonctionnement de la comprimeuse. L'adéquation du débit de la matière dans les matrices sera déterminée par l'examen des poids des comprimés. Evaluation de la nécessité d'un dispositif d'alimentation pour garantir qu'une quantité suffisante de matière est introduite dans les matrices.
- ✓ Force de compression/éjection : Le profil de compression de la formulation des comprimés devra être déterminé afin d'établir la force de compression optimale pour obtenir la dureté souhaitée des comprimés. Il peut être nécessaire d'ajuster la taille des particules, la répartition de la taille ou le niveau de lubrifiant afin d'obtenir un résultat fiable sur une comprimeuse à grande vitesse.

Les tests en cours de fabrication suivants doivent être examinés pendant la phase de compression :

- ✓ Apparence
- ✓ Dureté
- ✓ Poids des comprimés
- ✓ Friabilité
- ✓ Désintégration
- ✓ Uniformité du poids

7. Revêtement des comprimés :

Les comprimés peuvent être enrobés pour diverses raisons :

- ✓ Stabilité
- ✓ Masquage du goût
- ✓ Libération contrôlée
- ✓ Identification des produits
- ✓ Esthétique
- ✓ Sécurité - Manutention des matières

L'enrobage des comprimés peut se faire par différentes techniques. Les principaux aspects à prendre en compte pour l'enrobage des comprimés sont les suivants :

- ✓ Propriétés des comprimés : telles que la dureté et la forme sont importantes pour obtenir un bon comprimé pelliculé. Le comprimé doit être suffisamment dur pour résister au processus d'enrobage. En cas d'attrition, les comprimés auront un aspect de surface rugueux. Pour la forme du comprimé, un comprimé rond sera plus facile à enrober que les comprimés à faces ou bords multiples en raison de l'uniformité de la surface. Pour les comprimés gravés en creux, le style et la profondeur de la gravure doivent être développés pour éviter que la gravure ne se remplisse ou ne s'écaille.
- ✓ Type d'équipement : Le type de l'enrobeuse devra être choisi. Les enrobeuses conventionnelles ou perforées à plateau et à lit fluidisé sont des options possibles.
- ✓ Charge de l'enrobeuse : Une charge de bac trop importante peut entraîner l'attrition des comprimés en raison du poids total des comprimés dans la machine. Dans le cas d'une coucheuse à lit fluidisé, il se peut que le débit d'air ne soit pas suffisant pour fluidiser les comprimés.
- ✓ Vitesse de la cuvette : Elle sera liée à d'autres paramètres d'enrobage, tels que la température d'entrée, le débit de pulvérisation.

- ✓ Pistolets de pulvérisation : Le nombre et les types de pistolets doivent être déterminés afin d'enrober efficacement les comprimés. Les buses de pulvérisation doivent être conçues de manière à assurer une distribution uniforme sur le lit de comprimés et à éviter l'obstruction des buses. L'emplacement et l'angle du (des) pistolet(s) de pulvérisation doivent être positionnés de manière à obtenir une couverture adéquate. Si les pistolets sont placés trop près les uns des autres, une partie des comprimés risque d'être trop mouillée.
- ✓ Taux d'application/de pulvérisation : Une pulvérisation trop rapide entraîne une sur humidification des comprimés, ce qui provoque l'agglutination des comprimés et la dissolution éventuelle de leur surface. Une pulvérisation trop lente entraîne le séchage des matières d'enrobage avant qu'ils n'adhèrent aux comprimés. Il en résultera une surface rugueuse des comprimés et une faible efficacité de l'enrobage.
- ✓ Flux des comprimés : Le flux ou le mouvement des comprimés dans la coucheuse doit être examiné. Le mouvement du lit de comprimés doit être suffisant pour assurer une distribution uniforme de la solution d'enrobage sur les comprimés. L'ajout de déflecteurs peut être nécessaire pour assurer un mouvement adéquat des comprimés pour leur enrobage.
- ✓ Température d'entrée/sortie et débit d'air : Ces paramètres sont interdépendants et doivent être réglés de manière à ce que la solution d'enrobage atteigne la surface du comprimé et soit ensuite rapidement séchée.
- ✓ Solution d'enrobage : La concentration et la viscosité de la solution d'enrobage devront être déterminées. La solution devra être suffisamment diluée afin de pulvériser la matière sur les comprimés. La concentration de la solution d'enrobage déterminera également la quantité et le volume de la solution à appliquer sur les comprimés. La stabilité de la solution d'enrobage doit être étudiée pour établir sa durée de conservation.
- ✓ Poids de l'enrobage : Un poids d'enrobage minimal et maximal doit être fixé pour le comprimé. La matière d'enrobage appliquée sur les comprimés doit être suffisante pour leur donner un aspect uniforme ; toutefois, il ne doit pas être assez important pour remplir la gravure.
- ✓ Niveau de solvant résiduel : Si des solvants sont utilisés pour l'enrobage des comprimés, le niveau de solvant résiduel devra être déterminé.
- ✓ Le contrôle de l'apparence des comprimés est essentiel pendant l'opération d'enrobage. Les éléments à rechercher sont notamment les suivants :
 - Craquement ou décollement de l'enrobage
 - Remplissage de la gravure
 - Rugosité de la surface
 - L'uniformité des couleurs

C. Évaluation de l'équipement :

Dans une situation idéale, l'équipement utilisé pour fabriquer les comprimés serait choisi en fonction de facteurs tels que la formulation, les exigences de sécurité, l'efficacité de la manipulation et de la production, et les exigences commerciales. En réalité, l'équipement utilisé est généralement celui qui est déjà disponible dans l'installation de développement ou l'usine de production. Dans les deux cas, l'équipement doit être qualifié (installation et fonctionnement) avant d'être utilisé. Des procédures de nettoyage doivent également être disponibles pour éviter toute contamination croisée. La conception de l'équipement, les principes de fonctionnement et la capacité doivent être étudiés.

Les éléments suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'équipement pour la fabrication des comprimés.

1. Granulateur :

- La méthode de mélange.
- La capacité de l'équipement à fournir un cisaillement faible et/ou élevé.
- La possibilité de varier le mélange (ex: changer le régime de la turbine)
- La présence d'un système de surveillance du mélangeur/granulateur (ex: détection du point final)
- La capacité de l'équipement
- La méthode de déchargement / chargement (manuel, semi-automatisé ou automatisé).
- Les différentes manières d'introduction de la solution de mouillage

2. Mélangeur :

- Le type du mélangeur (mélangeur en V, double cône, cubique ou bac)
- La position de l'axe de rotation (horizontal, oblique)
- La capacité de l'équipement
- Les caractéristiques de l'équipement pour faciliter la manipulation des poudres, le chargement et le déchargement automatisés
- La possibilité de prélever facilement des échantillons et à plusieurs endroits
- La recherche des points morts (zones de mélange inefficaces)
- Le nettoyage de l'équipement
- La capacité de l'équipement à chauffer le mélange de poudres si nécessaire ; et la source de chauffage

3. Séchoir :

- Le principe de fonctionnement du séchoir
- La matière humide sera statique ou fluide
- La capacité de l'équipement
- La plage de chauffage et le débit d'air de l'équipement
- La répartition de la chaleur de l'équipement
- La plage de vide de l'appareil
- La capacité de l'appareil à traiter différents types de sacs filtrants
- La présence d'un système de secousse du sac filtrant pour empêcher les matières d'adhérer aux sacs

4. Broyeur :

- Le type de broyeur (ex: à impact, à tamis)
- La configuration du broyeur (ex: à marteau)
- Le type ou la taille de marteaux qui peut être utilisé
- Les différentes manières dont la turbine (ex: de marteaux) peut être positionnée
- La taille des tamis qui peuvent être utilisés sur l'appareil
- La variabilité de vitesse de turbine ou du tamis et la plage de vitesse de rotation
- La plage de débit de l'équipement
- Le type de système d'alimentation nécessaire et le débit d'alimentation que l'équipement peut supporter
- La capacité de l'équipement à broyer des matières humides et/ou sèches

- La chaleur générée par l'équipement et sa susceptibilité d'affecter le produit
- L'unité est-elle portable

5. Comprimeur:

- Le nombre de stations de compression que possède le compresseur
- La vitesse (tr/min) de l'équipement
- La cadence de production (ex: comprimés/minute)
- Le type d'alimentation en poudre que possède l'équipement et la possibilité de le modifier ou le contrôler
- La plage de force de compression de l'équipement. Certains produits, nécessitent une force de compression importante
- La capacité de l'équipement à contrôler la force de compression et d'éjection
- La disponibilité de la fonction de pré-compression
- La fréquence des entretiens de l'équipement
- Le délai d'exécution pour un nettoyage complet
- La disponibilité de la fonction de contrôle automatique du poids
- La nécessité d'un outillage spécial pour l'équipement ou la possibilité d'utiliser les outillages d'autre équipement
- La capacité de l'équipement à effectuer une fonction spécialisée en plus de la compression basique (compression de comprimés multicouches, enrobage par compression)
- La possibilité d'être enfermer pour la sécurité de l'opérateur et de l'environnement

6. Machine à enrober les comprimés :

- Le type de l'enrobeuse (à lit fluidisé)
- Le type du bac (perforé ou non)
- La capacité de la machine à accueillir des bacs de différentes tailles
- La capacité de l'enrobeuse (la charge du bac)
- La capacité de l'enrobeuse à varier le mouvement des comprimés. Cela peut être nécessaire pour obtenir un bon mélange des comprimés dans la cuve afin que la solution d'enrobage soit appliquée uniformément sur les comprimés.
- La possible de faire varier l'angle d'inclinaison du bac
- L'air entrant (volume et température) et l'évacuation du vide nécessaires pour un bon fonctionnement de l'enrobeuse. Ces exigences peuvent dépasser les capacités disponibles dans l'installation.
- Le type de système de pulvérisation qui peut être utilisé avec l'équipement
- La forme du bac d'enrobage (ovale, rond) car elle affecte le degré d'agitation et la direction de l'écoulement des comprimés. La configuration de la buse de pulvérisation devra être conçue de manière à assurer une couverture de pulvérisation adéquate sur le lit de comprimés.
- La possibilité d'utiliser l'équipement pour l'enrobage de sucre ainsi que pour l'enrobage de film. Certainement, si cela était possible, les dépenses d'investissement seraient réduites.
- La possibilité de modifier le bac avec l'installation de déflecteurs qui peuvent être nécessaires pour assurer un bon mouvement des comprimés

- La possibilité d'utiliser différents solvants dans l'équipement
- La nécessité d'un local spécialisé (conditions spéciales) pour l'équipement

CHAPITRE IV : TRANSFERT DE TECHNOLOGIE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1 Définition :

Une technologie est l'ensemble des connaissances, des outils, des techniques et des procédés nécessaires à une entreprise pour l'élaboration et la vente d'un produit ou d'un service.

Le transfert de technologie consiste à transmettre à un partenaire industriel étranger toutes les données et connaissances (savoir-faire, savoir produire, savoir gérer, savoir concevoir, savoir vendre, savoir réaliser des bénéfices) pour que ce partenaire produise et vende le même produit ou le même service dans son pays.¹⁰⁸

Le transfert de technologie nécessite une approche documentée et planifiée faisant appel à un personnel formé et compétent travaillant dans le cadre d'un système de qualité, avec une documentation des données couvrant tous les aspects du développement, de la production et du contrôle de la qualité. Il y a généralement :¹⁰⁹

- ❖ Une unité d'envoi (UE) : Les disciplines concernées dans une organisation à partir de laquelle un produit, un processus ou une méthode désigner est censé être transféré.
- ❖ Une unité de réception (UR) : Les disciplines concernées dans une organisation où un produit, un processus ou une méthode désigner est censé être transféré.
- ❖ L'unité qui gère le processus, qui peut ou non être une entité distincte.

2 Différents types de transfert de technologie

2.1 Concession d'une licence à un tiers :

Le bailleur n'a aucun lien capitalistique avec le licencié. L'opération est gérée uniquement par un contrat de licence. Le licencié supporte tout l'investissement industriel. Les revenus pour le bailleur sont uniquement ceux de la licence. Le contrôle de l'exploitation de la technologie est organisé contractuellement et il ne peut donc être permanent.¹¹⁰

2.2 Concession d'une licence à une filiale industrielle à 100 % :

Le bailleur crée un établissement industriel dans le pays visé et y transfère sa technologie. L'opération est gérée à la fois par le management direct de l'entreprise et par le contrat de licence ; En effet, même dans ce cas, un contrat est nécessaire. Cette formule permet un contrôle optimal de l'exploitant sous licence. Les revenus constitués de dividendes et de revenus de licence reviennent en totalité au bailleur. Ce dernier supporte en contrepartie la totalité de l'investissement.¹¹¹

¹⁰⁸ Laëtitia Sarrazin et François Tisseront, Guide du Transfert de Technologie International, ARITT, 2011.

¹⁰⁹ Annexe7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique, 2011.

¹¹⁰ Laëtitia Sarrazin et François Tisseront, Guide du Transfert de Technologie International, ARITT, 2011.

¹¹¹ Laëtitia Sarrazin et François Tisseront, Guide du Transfert de Technologie International, ARITT, 2011.

2.3 Concession d'une licence à une joint-venture (filiale commune) :

Le bailleur crée avec un partenaire local une nouvelle entreprise à qui il concède la licence. Les partenaires supportent de façon partagée les investissements. Ils partagent aussi les revenus. Cette formule conduit souvent pour le bailleur à un très bon équilibre entre l'investissement nécessaire et le contrôle de l'exploitation sous licence.¹¹²

2.4 Autres :

2.4.1 Accord de communication de "know-how" ou savoir-faire (secrets commerciaux) :¹¹³

Ce contrat sera dénommé « contrat de communication de savoir-faire » ou « contrat de transmission et d'exploitation de savoir-faire ». Il s'agit d'une convention par laquelle le titulaire de connaissances techniques secrètes s'engage à les communiquer et à les expliquer à une personne dite « acquéreur » ou « preneur », moyennant le paiement de redevances et à charge pour ce dernier de les garder secrètes. En effet, il apparaît normal que le détenteur ou titulaire du savoir-faire visé, qui va le divulguer et en révéler les éléments, par nature secrets, et susceptibles de procurer une valeur ajoutée à l'activité de l'acquéreur, obtienne une compensation financière en contrepartie. Cela concerne, par exemple, les informations relatives à un secret de fabrication.

2.4.2 Contrats du transfert de technologie concernant la vente de projets industriels, des biens d'équipements :¹¹⁴

- **Contrats "clé en main"** : Il consiste en la livraison par le fournisseur d'une usine complète prête à fonctionner et comprend aussi bien l'étude de génie civil que l'agencement des locaux ou la fourniture et le montage du matériel. Le fonctionnement de l'ensemble livré est garanti. Les avantages de ce type de contrat sont : la possibilité de produire rapidement sans avoir à refaire seul toutes les études et tous les calculs d'ingénierie et la cohérence du projet et l'expérience du fournisseur de technologie garantie des délais assez courts et un fonctionnement correct, sans que les éventuelles responsabilités de mauvais fonctionnement soient partagées entre plusieurs fournisseurs.
- **Contrats "produit en main"** : Face aux différentes contraintes liées au contrôle de l'usine livrée clé en main, l'idée s'est imposée de "contrôler non plus l'unité de production mais le produit final" (Judet & Perrin, 1976). Les limites de la clé en main sont apparues assez vite : le matériel livré ne garantit pas le maintien d'une production en quantité et qualité lors du départ des

¹¹² **Laëtizia Sarrazin et François Tisseront**, Guide du Transfert de Technologie International, ARITT, 2011.

¹¹³ **Me Véronique COHEN**, Le contrat de communication de savoir-faire.

¹¹⁴ **Hubert Drouvo, Gérard Verna**, les politiques de développement technologique, partie i. Composantes et limites des modes traditionnels de transfert de technologie, chapitres ii. Le concept de transfert de technologie, éditions de l'IHEAL, 2014.

techniciens étrangers et le fait d'axer le contrat sur les moyens de production ne permet pas de profiter d'éventuels changements de technologie, sauf par une renégociation complexe et longue. Le produit en main, lui, apporte une garantie de résultat : la formation du personnel est prévue dès le départ ainsi que la transmission du savoir-faire de production.

□ **Les contrats dérivés :**

-Les contrats d'ingénierie : Ils concernent les fonctions allant de la conception et des études à la responsabilité de la construction et au contrôle des équipements d'une installation technique ou industrielle. Ils concernent en fait la vente de services orientés vers les problèmes techniques.

-Les contrats de formation : Ils engagent l'entreprise étrangère à prendre en charge à titre principal la formation professionnelle des membres du personnel (ouvriers et cadres) de l'entreprise locale. Cela peut généralement s'opérer par une assistance pédagogique aux centres de formation propres à l'entreprise, ou en intervenant directement avec un programme spécifique et une équipe autonome.

-Les contrats d'organisation et de gestion : Ils consistent à mettre en place une structure de gestion suivant l'organisation qui est mise en place (définition des fonctions, des principaux postes de responsabilité, création d'équipes de travail). La gestion du transfert de technologie en elle-même occupe une grande place dans ces contrats.

-Les contrats d'assistance technique : Ils accompagnent les contrats de "clés en mains". "Les opérations d'assistance technique couvrent une gamme de fonctions allant de l'ingénierie en tant qu'activité de conception, à la commercialisation du produit ou même au service après-vente".

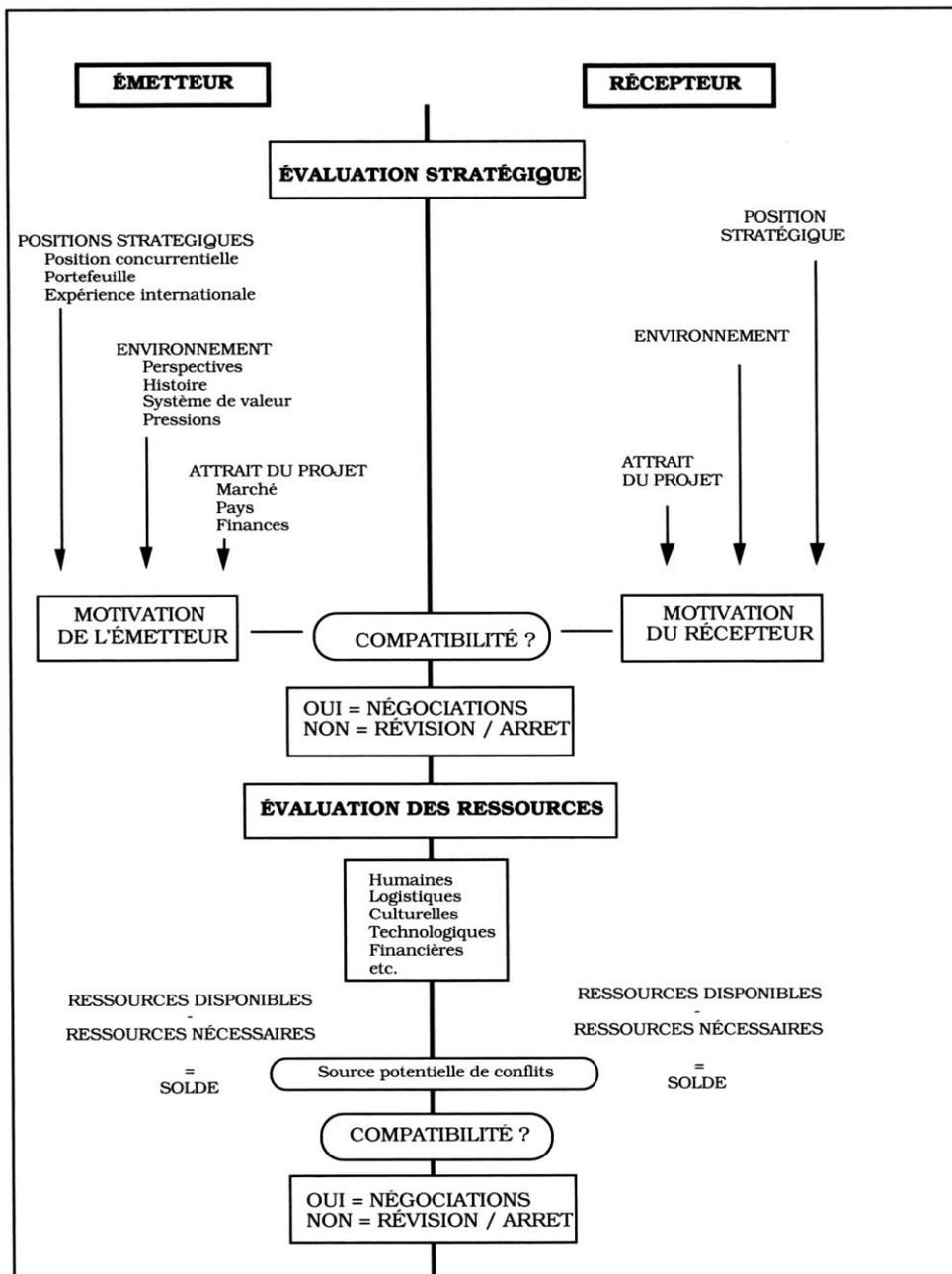


Figure 13: évaluation préalable d'un projet d'association pour un transfert de technologie¹¹⁵

¹¹⁵Hubert Drouvo, Gérard Verna, les politiques de développement technologique, partie i. Composantes et limites des modes traditionnels de transfert de technologie, chapitres ii. Le concept de transfert de technologie, éditions de l'IHEAL, 2014.

3 Les principes et les exigences générales nécessaires pour le transfert de technologie :

- Le plan de projet doit englober les aspects qualitatifs du projet et être basé sur les principes de la gestion des risques de qualité.
- Les capacités de l'UE et de l'UR doivent être similaires, mais pas nécessairement identiques, et les installations et les équipements doivent fonctionner selon des principes de fonctionnement similaires.
- Une analyse complète des lacunes techniques entre l'UE et l'UR, comprenant une évaluation des risques techniques et des lacunes réglementaires potentielles, doit être effectuée si nécessaire.
- Un personnel dûment formé doit être disponible ou doit être formé au sein de l'UR.
- Les exigences réglementaires dans les pays de l'UE et de l'UR, et dans tout pays où le produit est destiné à être fourni, doivent être prises en compte et interprétées de manière cohérente tout au long de tout projet de programme de transfert.
- Il devrait y avoir un transfert efficace de connaissances sur les processus et les produits, tout manque de transparence peut conduire à un transfert de technologie inefficace.

Le transfert de technologie peut être considéré comme réussi s'il existe des preuves documentées que l'UR peut systématiquement reproduire le produit, le procédé ou la méthode transféré par rapport à un ensemble de spécifications prédéfinies, comme convenu avec l'UE.¹¹⁶

4 Les critères de réussite du transfert de technologie :

Le transfert de technologies, de méthodes, de processus et/ou de produits a lieu pour diverses raisons et peut être fondée sur un certain nombre de facteurs, notamment :

-La progression naturelle dans le cycle de vie du développement d'un produit, depuis le laboratoire de découverte jusqu' à la commercialisation.

- Le besoin de capacités supplémentaires.

- La nécessité stratégique de délocaliser des unités d'entreprises en raison des avantages économiques qu'elles présentent dans différentes régions du monde.

- Le sous-produit des fusions et des consolidations d'entreprises.

Quelle qu'en soit la raison, le transfert de technologie fait partie du secteur pharmaceutique et il est devenu un point de convergence des organismes de réglementation qui régissent ce secteur mondial. La planification du transfert de technologie et la définition des critères de réussite sont donc un aspect aussi important du processus de transfert de technologie que l'exécution proprement dite.

En termes simples, le transfert de technologie peut être considéré comme réussi si une unité de réception peut reproduire systématiquement le produit, le processus ou la méthode transférés par rapport à un ensemble prédéfini de spécifications convenues avec une unité d'envoi et / ou une unité de développement.

¹¹⁶Annexe 7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique,2011.

Selon la raison du transfert de technologie, les critères de réussite peuvent varier. Cependant, dans tous les cas, comme ce travail s'effectue dans un environnement réglementé, la documentation de l'effort de transfert est essentielle.

Le succès d'un projet de transfert de technologie dépendra largement des compétences et des performances des personnes affectées au projet, tant de l'unité émettrice que de l'unité réceptrice. Il est donc essentiel d'établir un objectif clair pour tout projet de transfert de technologie. Il est également essentiel qu'une équipe de projet composée de personnes provenant à la fois de l'unité émettrice et de l'unité réceptrice soit mise en place et qu'il y ait une compréhension précise du rôle et de la responsabilité de chaque membre de l'équipe avant le lancement du projet de transfert de technologie.

Les compétences seules ne garantissent pas la réussite d'un projet de transfert de technologie. Une fois qu'un projet a été identifié et qu'une équipe est choisie, un plan clair et réaliste de mise en œuvre du projet est nécessaire pour guider le projet, et gérer les inévitables déviations et changements qui peuvent se présenter au cours de la mise en œuvre.¹¹⁷

5 Les avantages du transfert de technologie :

Les transferts de technologies sont d'intérêts majeurs dans le développement de toute industrie pharmaceutique jeune notamment dans les pays en voie de développement ainsi ils sont considérés comme le meilleur raccourci pour acquérir un savoir-faire de qualité dans cette industrie très développée aujourd'hui dans le monde, nous pouvons citer quelques intérêts majeurs dans le tableau ci-dessous :

Tableau VII: les avantages du transfert de technologie¹¹⁸

Le bailleur	Le licencié
1-Atteindre un marché difficilement accessible directement par l'exportation, cela sans investissement industriel supplémentaire et sans accroissement du personnel de production.	1-Rentabilité immédiate par une prise de position rapide sur le marché.
2- Se battre à armes égales avec les producteurs locaux.	2-Acquérir un savoir-faire et se développer.
3-Maintenir son avance technologique en finançant les innovations futures plus facilement, par les revenus de licence engendrés.	3-Réduction des risques liés à la recherche et le développement.
4-Développer à terme un réseau de partenaires industriels à l'étranger, qui peuvent aussi être autant de partenaires de « co-développement » technologique.	4 - Budget connu d'avance.

6 Le processus d'un transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique :

¹¹⁷ISPE, Good practice guide, technologytransfer, 2003.

¹¹⁸ **Laëticia Sarrazin et François Tisseront**, Guide du Transfert de Technologie International, ARITT, 2011.

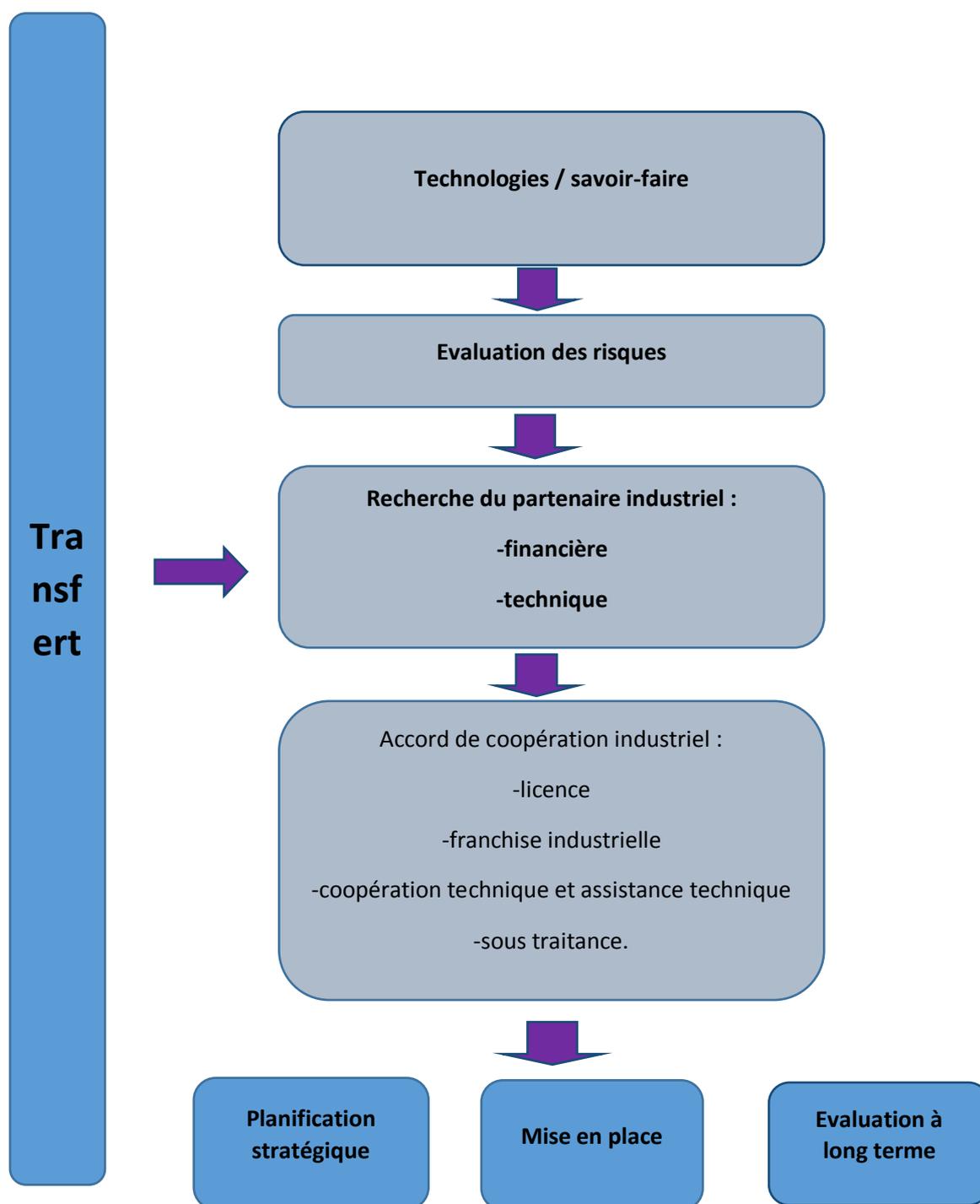


Figure 14: schéma bilan des différentes étapes d'un transfert de technologie¹¹⁹

¹¹⁹<https://fr.slideshare.net/droiteindustrielle/les-problmes-poss-par-le-transfert-des-technologies>, 2012 consulté Mai en 2020.

6.1 Mise en place d'une équipe ¹²⁰:

Mise en place des équipes responsables des sites donneurs et receveurs, constitués d'un responsable projet (directeur de production en l'occurrence) assisté par des personnes qualifiées des départements de contrôle qualité, d'assurance qualité, de production, et de maintenance.

6.2 Evaluation du risque ¹²¹:

- Analyse des événements susceptibles d'influencer la réussite du projet de transfert ;
- mise en place des mesures préventives appropriée
 - Dus à la nature du produit transféré (produit hautement actif)
 - Dus à l'environnement du site receveur (personnel, équipements, système d'assurance qualité)
- la première analyse du risque se fera par exemple par le département d'hygiène et sécurité d'environnement (HSE) du site donneur, et celle relative aux équipements par le comité de production et d'assurance qualité.
- Ces commissions se prononcent sur l'acceptabilité du risque.
 - niveaux sévérité / niveau d'occurrence / niveau de détection.
 - actions à mettre en place.

Le projet peut continuer si les niveaux de risques sont de type 1 (acceptable) ou type 2 (risque indésirable) à condition qu'un plan de maîtrise de risque soit mis en place et qu'une communication appropriée sera adoptée

¹²⁰**ZERRAD Jawad, le** transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique ; salon Maghreb pharma expo, 17 septembre 2018.

¹²¹**ZERRAD Jawad, le** transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique, salon Maghreb pharma expo, 17 septembre 2018.

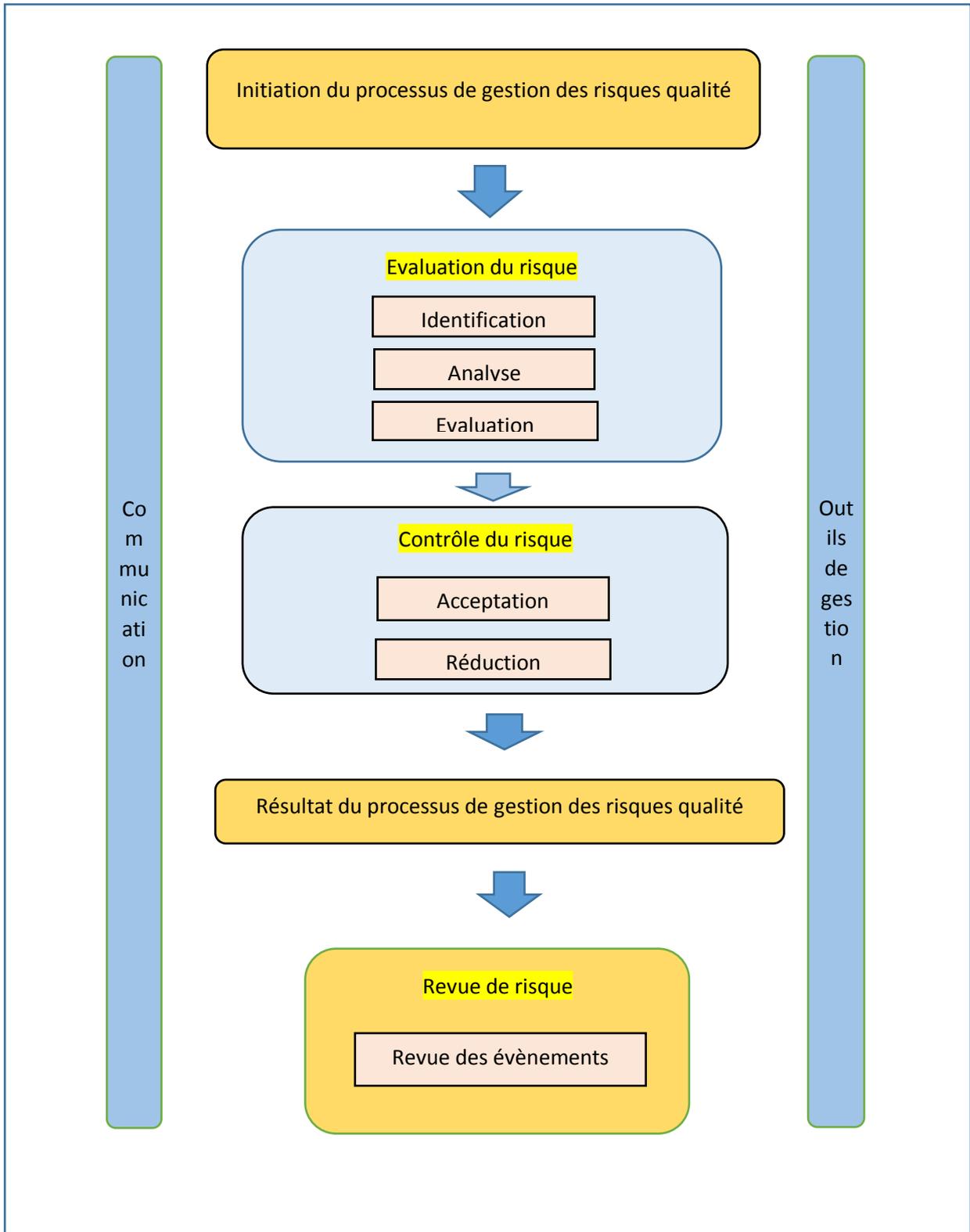


Figure 15: schéma représentatif du processus de gestion de risque lors du transfert de technologie

6.3 Planification de l'opération ¹²²: La planification de l'opération par le transfert de toute la documentation requise.

- Il y a lieu aussi de décrire les équipements requis et préciser toutes les données au cours du processus et des contrôles qualitatifs.
- Il est important également de documenter le processus de validation, car c'est elle qui va confirmer la réussite du projet.
- Tous les éléments essentiels afin de garantir la réussite du projet devront être transmis ou communiqués lors du démarrage du projet, et on pense également aux caractéristiques fonctionnelles des matières premières utilisées par le site receveur qui devront être compatibles à celles utilisés par le site donneur.
- En se basant sur cela, le site receveur doit alors analyser sa capacité à fabriquer et conditionner le produit aux normes requises, et établir toutes les procédures et la documentation afférente avant le démarrage de la validation :
 - évaluation de la capacité de l'équipement.
 - description du processus et évaluation des étapes critiques.
 - rédaction et approbation des protocoles opératoires.
- Si des modifications s'avéraient nécessaires durant le transfert de technologie, il y a lieu de les justifier et les documenter, et partager avec le site donneur pour analyse du risque d'impact sur la qualité du produit.

6.4 Transfert du procédé de Fabrication :¹²³

6.4.1 Production :

- L'UR doit être en mesure de s'adapter à la capacité de production prévue. Si possible, il convient de déterminer dès le départ si l'intention est de procéder à une fabrication par lots uniques, à une production continue ou à des campagnes.
- Il convient de prendre en considération le niveau et la profondeur des détails à transférer pour soutenir la production et tout développement et optimisation ultérieurs des processus de l'UR, comme prévu dans le plan du projet de transfert.
- Il convient de prendre en considération l'expertise technique, la technologie du site et les capacités du site pour l'UR. L'UE doit identifier d'emblée tout problème de robustesse du processus afin que des plans puissent être mis en place au sein de l'UR.

¹²²ZERRAD Jawad, le transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique, salon Maghreb pharma expo, 17 septembre 2018

¹²³Annexe 7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique ,2011.

- L'UE et l'UR doivent élaborer conjointement un protocole pour le transfert d'informations pertinentes relatives au processus envisagé de l'UE à l'UR, ainsi que pour la mise au point d'un processus comparable au sein de l'UR.

6.4.2 Matériaux de départ :

- Les spécifications et les caractéristiques fonctionnelles pertinentes des matières premières (API et excipients) à utiliser dans l'UR doivent être cohérentes avec les matières utilisées dans l'UE. Toute propriété susceptible d'influencer le processus ou le produit doit être identifiée et caractérisée.

6.4.3 Information sur le processus et les produits fins :

- L'UE doit fournir une caractérisation détaillée du produit, y compris sa composition qualitative et quantitative, sa description physique, sa méthode de fabrication, les contrôles en cours de fabrication, la méthode de contrôle et les spécifications, les composants de l'emballage et les configurations, ainsi que toute considération relative à la sécurité et à la manipulation.
- L'UE doit fournir toute information sur l'historique du développement du procédé qui peut être nécessaire pour permettre à l'UR de réaliser tout développement ultérieur et/ou d'optimiser le procédé après un transfert réussi.
- L'UE doit fournir à l'UR des informations sur les questions de santé, de sécurité et d'environnement liées aux procédés de fabrication à transférer, ainsi que sur les implications, par exemple la nécessité de porter une blouse ou des vêtements de protection.
- L'UE doit fournir à l'UR des informations sur les traitements et les essais en cours.
- Au cours du processus de transfert, l'UR doit identifier toute différence dans les installations, les systèmes et les capacités et communiquer avec l'UE au sujet de ces différences afin de comprendre l'impact potentiel sur la capacité à exécuter le processus pour fournir un produit de bonne qualité. Les différences doivent être comprises et traitées de manière satisfaisante afin d'assurer une qualité de produit équivalente. Sur la base des informations reçues de l'UE, l'UR doit examiner sa propre capacité à fabriquer et à emballer le produit conformément aux normes requises et doit élaborer des procédures et une documentation d'exploitation de l'usine pertinentes avant le début de la production.

6.4.4 Emballage :

- Le transfert des opérations de conditionnement doit suivre les mêmes schémas de procédure que ceux du transfert de production.
- Les informations sur les emballages à transférer de l'UE à l'UR comprennent les spécifications d'un conteneur ou d'un système de fermeture approprié, ainsi que toute information supplémentaire pertinente sur les exigences en matière de conception, d'emballage, de traitement ou d'étiquetage et sur les mesures d'inviolabilité et de lutte contre la contrefaçon nécessaire à la qualification des éléments d'emballage au sein de l'UR.
- Pour les essais de contrôle qualité des composants d'emballage, des spécifications doivent être fournies pour les dessins, les maquettes et les matériaux.

- Sur la base des informations fournies, l'UR doit réaliser une étude d'adéquation pour la qualification initiale des composants d'emballage. L'emballage est considéré comme approprié s'il offre une protection adéquate (prévention de la dégradation du médicament par les influences environnementales), une sécurité (absence de substances indésirables libérées dans le produit), une compatibilité (absence d'interaction pouvant affecter la qualité du médicament) et une performance (fonctionnalité en termes d'administration du médicament).

6.4.5 Nettoyage :

- Au cours du processus de fabrication, les produits pharmaceutiques et les IPA (ingrédients pharmaceutiques actifs) peuvent être contaminés par d'autres produits pharmaceutiques ou IPA si l'usine traite des produits différents. Pour minimiser le risque de contamination et de contamination croisée, l'exposition des opérateurs et les effets sur l'environnement, des procédures de nettoyage adéquates sont essentielles.
- Les procédures de nettoyage et leur validation sont spécifiques à chaque site. L'UR doit définir sa stratégie de nettoyage (sur la base des informations fournies par l'UE pour éviter la contamination et la contamination croisée).
- Avant le transfert, l'UE doit fournir des informations sur les limites pour les résidus de produits et sur la justification du choix des limites.
- Sur la base des informations fournies par l'UE, les procédures de nettoyage devraient être conçues à l'UR, en tenant compte des caractéristiques pertinentes des matières premières (par exemple, puissance, toxicité, solubilité, corrosivité et sensibilité à la température), de la conception et de la configuration de l'équipement de fabrication, de l'agent de nettoyage et des résidus de produits.

6.4.6 Mise en œuvre de système de traitement d'emballage et de nettoyage :

- Les lots d'essai ("lots de démonstration") sont normalement produits pour confirmer la capacité du processus avant d'entamer la validation officielle. Lorsque des lots d'essai sont produits, il faut au minimum évaluer tous les paramètres de traitement critiques et les spécifications du produit fini.
- Une fois que la capacité du procédé a été établie à l'UR, en s'assurant que le produit, le procédé ou la méthode de l'UR répond aux spécifications prédéfinies et justifiées, la validation du procédé et la validation du nettoyage peuvent être effectuées.

6.4.7 Locaux et équipements :

- L'UE doit fournir des informations à l'UR sur la configuration, la construction et la finition du bâtiment et des services (chauffage, ventilation, climatisation, température, humidité relative, eau, électricité, air comprimé) qui ont un impact sur le produit, le processus ou la méthode à transférer.
- L'UE doit fournir des informations sur les questions pertinentes de santé, de sécurité et d'environnement.

- L'UE doit fournir une liste des équipements, des marques et des modèles impliqués dans la fabrication, le remplissage, l'emballage et / ou le contrôle du produit, du processus ou de la méthode à transférer, ainsi que la documentation existante de qualification et de validation.
- L'UR doit examiner les informations fournies par l'UE ainsi que sa propre liste d'inventaire, y compris le statut de qualification (IQ qualification d'installation, OQ qualification opérationnelle, PQ qualification des performances) de tous les équipements et systèmes, et effectuer une comparaison côte à côte des équipements sur les deux sites en termes de leur fonctionnalité, marques, modèles et statut de qualification.
- L'UR doit effectuer une analyse des lacunes pour identifier les besoins d'adaptation des équipements existants, ou l'acquisition de nouveaux équipements, ou une modification du processus, pour permettre à l'UR de reproduire le processus transféré.
- L'installation et l'emplacement spécifique du bâtiment de tous les équipements de l'UR doivent être pris en compte au moment de l'élaboration des schémas de processus ou des organigrammes du processus de fabrication à transférer, y compris les flux de personnel et de matière.
- L'impact de la fabrication de nouveaux produits ou produits actuellement fabriqués avec le même équipement doit être déterminé.
- Toute modification de l'équipement existant qui doit être adapté pour devenir capable de reproduire le processus transféré doit être documentée dans le plan du projet de transfert.

6.5 Transfert analytique :

- ✓ Se fait entre le laboratoire contrôle qualité (LCQ) des sites donneurs et receveur, sur la base de la communication préalable de tous les éléments requis pour la réalisation des essais analytiques.
- ✓ Il y a lieu pour le laboratoire contrôle qualité donneur de s'assurer que le LCQ receveur est apte à faire les tests requis selon les données transmises (qualification du LCQ r).
- ✓ Le transfert analytique obéit aussi à une méthodologie bien établie, qui consiste à faire analyser au préalable par le LCQ r des échantillons de lots déjà contrôlés par le LCQ d, et à comparer les résultats des ajustements pourraient éventuellement s'avérer nécessaires selon les résultats obtenus.¹²⁴
- ✓ Le transfert des méthodes analytiques doit permettre tous les tests analytiques nécessaires pour démontrer la conformité du produit à transférer avec les spécifications enregistrées.
- ✓ Un protocole définissant les étapes doit être préparé pour le transfert des méthodes analytiques.
- ✓ Une formation appropriée doit être fournie et toutes les activités de formation et les résultats doivent être documentés.¹²⁵

¹²⁴ZERRAD Jawad, le transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique salon Maghreb pharma expo, 17 septembre 2018.

¹²⁵Annexe 7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique, 2011.

Tableau VIII: les différents tests et critères d'acceptation possibles pour les principales méthodes d'analyse¹²⁶

Test	Considérations relatives au transfert	Réplication des tests	Mise en place	Critères d'acceptation	
				Direct	Statistiquement dérivés
Identité	Le transfert doit porter sur la préparation des échantillons, les instruments, l'interprétation des données. Il est acceptable d'inclure dans le transfert de l'essai, le cas échéant.	Une seule détermination suffit généralement pour démontrer l'équivalence.			
Analyse de la puissance	- Le test non spécifique ne doit pas être utilisé pour les tests de stabilité.	Sur chaque site : 2 analystes × 3 lots, en triple exemplaire (= 18 par site).	Différents ensembles d'instruments et de colonnes Préparation indépendante des solutions.	Comparaison de la moyenne et de la variabilité.	Tests t bilatéraux avec différences intersites ≤ 2%, 95% confiance.
Uniformité du contenu	Si la méthode est équivalente à la méthode d'analyse, un transfert séparé n'est généralement pas nécessaire.	Sur chaque site : 2 analystes, × 1 lot (= 2 par site).	Différents ensembles d'instruments et de colonnes Préparation indépendante des solutions.	Moyenne à l'UR à ± 3 % de la moyenne à l'UD.	Tests t bilatéraux avec différences entre les sites ≤ 3%, 95% de confiance.

¹²⁶Annexe 7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique, 2011.

Dissolution de l'enveloppe	Peut être appropriée pour des forces multiple		6 unités (12 si ce n'est pas la routine à l'UR, et pour les produits à libération prolongée).	Moyenne à l'UR à $\pm 5\%$ de la moyenne à l'UD.	Comparer le profil, ou Comparer les données.
Vérification du nettoyage (recherche de résidus sur les surfaces)	Confirmer que le même matériel de prélèvement est utilisé dans l'unité émettrice (UE) et dans l'unité réceptrice (UR).		Utiliser des échantillons dopés, dont les niveaux se situent dans une fourchette de $3 \times$ l'écart-type validé ou dans une fourchette de $\pm 10\%$ de la spécification (la plus élevée des 2) .	- Tous les échantillons dopés au-dessus des spécifications devraient échouer - 90 % des échantillons dopés en dessous des spécifications devraient réussir.	
Tests microbiologiques (tests limites qualitatifs et quantitatifs)	*Exécuter un protocole commun de validation sur site : -justification ; -identité de la méthode ; -paramètres de validation ; -résumé des données ; -critères d'acceptation ; -méthodes de compilation et d'analyse des données ; -traitement des résultats hors spécifications	Validation en trois exemplaires.	Utiliser des lots différents pour chaque exercice de validation.	-Qualitatif : Démontrer la récupération des micro-organismes - Quantitatif : Niveaux de récupération dans les limites d'acceptation spécifié dans le protocole.	

	<p>;</p> <ul style="list-style-type: none"> - exigences de suivi. <p>* Utiliser les mêmes matériaux, techniques, préparation de l'inoculum</p>				
<p>Impureté, dégradation, solvants résiduels</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmer les facteurs de réponse pour le calcul par rapport au pic de la drogue ; - Confirmer la limite de quantification à l'UR ; - Comparer les chromatogrammes - Comparer l'exactitude et la précision des expériences de dopage. 	<p>Sur chaque site : 2 analystes × 3 lots, en double exemplaire (en triple exemplaire si l'analyse est effectuée en même temps que le test).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Des jours différents, des ensembles d'instruments et des colonnes différentes. - Utiliser des échantillons d'âge, d'homogénéité, d'emballage et de stockage similaires - Utiliser des échantillons dopés si nécessaire. 	<p>(Pour les faibles niveaux) Valeurs à l'UR à ± 25 % des valeurs à l'UE, ou Moyenne à l'UR à ± 0,05 % de la moyenne à l'UE (5 %)</p>	<p>(Pour des niveaux modérément élevés) Tests t bilatéraux, différences ≤ 10%, 95% de confiance</p>

Le transfert de technologie

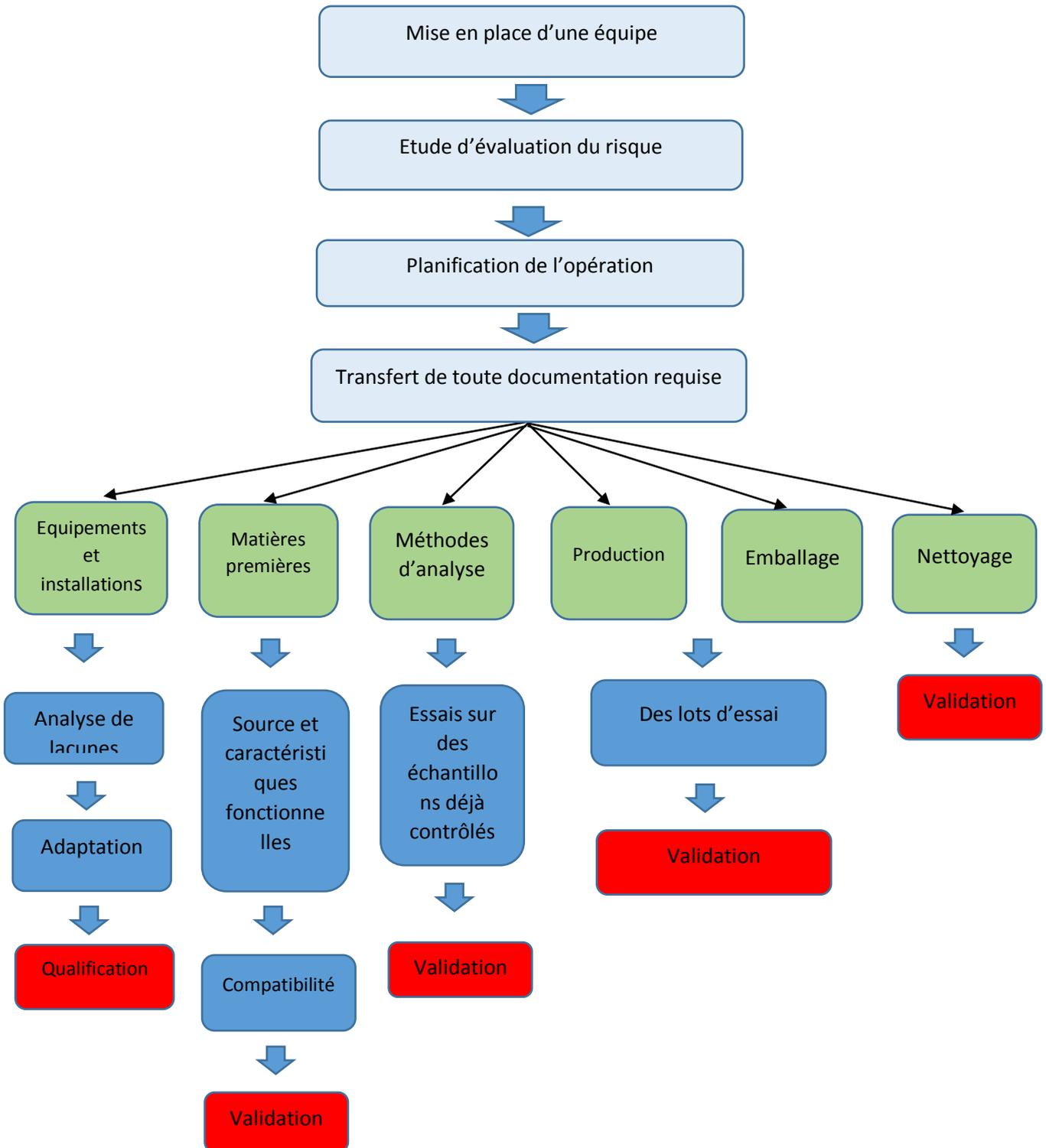


Figure 16: schéma récapitulatif du protocole du transfert de technologie

7 Documentation : ¹²⁷

La preuve documentée que le transfert de technologie a été considéré comme réussi doit être formalisée et énoncée dans un rapport de synthèse sur le transfert de technologie. Ce rapport doit résumer la portée du transfert, les paramètres critiques obtenus dans l'UE et l'UR (de préférence sous forme de tableau) et les conclusions finales du transfert. Les éventuelles divergences doivent être énumérées et des mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant, pour les résoudre.

Tableau IX: exemple de document pour le transfert de technologie

Tâche principale	Documentation fournie par U E	Documents de transfert
Définition du projet	Plan de projet et plan de qualité (lorsque les documents sont séparés), protocole, évaluations des risques, analyse des lacunes.	Plan de mise en œuvre du projet ; Protocole de transfert de technologie.
Accord de qualité	Évaluation des installations ; Plans et aménagement des installations, des bâtiments (construction, finition) ; État de la qualification (qualification de conception QC, qualification d'installation QI, qualification opérationnelle QO) et rapports.	Comparaison côte à côte avec les installations et les bâtiments de l'UR ; analyse des écarts. Protocole de qualification et rapport.
Évaluation de la santé et de la sécurité	Plans de gestion des déchets spécifiques à chaque produit Plans d'urgence.	
Analyse des compétences et formation	Procédures d'exploitation standard et documentation de formation (opérations spécifiques aux produits, analyses, essais).	Protocoles de formation, résultats d'évaluation.
Transfert de méthodes analytiques	-Spécifications et validation des méthodes analytiques, y compris le contrôle de qualité en cours de fabrication.	Protocole et rapport de transfert de méthodes analytiques.

¹²⁷Annexe 7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique, 2011.

Sélection et transfert des équipements	<ul style="list-style-type: none"> -Liste d'inventaire de tous les équipements et systèmes, y compris les marques, les modèles, l'état de qualification (qualification d'installation QI, qualification opérationnelle QO, qualification de conception QC) Dessins, manuels, journaux, procédures d'exploitation standard (par exemple, installation, fonctionnement, nettoyage, entretien, calibrage, stockage). 	<p>Comparaison côte à côte avec les équipements de l'UR (marques, modèles, état de qualification) ; Analyse des écarts ; Protocole et rapport de qualification et de validation.</p>
Transfert de processus : fabrication et conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> -Lots de référence (clinique, dossier, lots biologiques) ; - - Rapport de développement (justification du procédé de fabrication) ; - Historique des données analytiques critiques ; - - Justification des spécifications - - Documentation sur le contrôle des modifications Paramètres critiques du procédé de fabrication ; - Rapports de validation du procédé ; -Dossier permanent du médicament ; -Statut de validation du principe actif pharmaceutique et rapport(s) ; - Données sur la stabilité du produit ; - Dossiers actuels de fabrication et de conditionnement des lots permanents ; - Liste de tous les lots produits ; -Rapports de déviation Enquêtes, plaintes, rappels Examen annuel du produit. 	<p>Historique du développement du processus dans l'UR ; Les expériences de l'UR doivent être enregistrées pour référence future ; Document provisoire de fabrication par lots (UR à développer) ; Document provisoire de conditionnement par lots (UR à développer) ; Description du processus dans l'UR (description, carte du processus, diagramme de flux) ; Protocole et rapport de validation du processus.</p>
Nettoyage	Validation du nettoyage. +	<p>Procédures d'exploitation standard de nettoyage spécifiques aux produits et aux sites dans les UR ; Protocole de validation du nettoyage et rapport</p>

CHAPITRE V : CAS PRATIQUE DU GLUCOPHAGE

1 Présentation de l'organisme d'accueil :

Le partenariat Algéro-Allemand (Merck-Novapharm) a permis la réalisation d'une usine de production du médicament anti-diabète « chlorhydrate de metformine », au niveau de la zone d'activité de Bou-Ismaïl (Tipasa). Ce projet avait été initié au mois d'avril 2013, et la cérémonie officielle du lancement de la production s'est déroulée en Novembre 2015.

L'usine produit du Glucophage à des doses de 500, 850 et 1000 mg. Elle est dotée d'une installation ultra moderne, d'une disposition des dernières technologies et d'une équipe formé et dynamique, ce qui permet d'assurer la fabrication d'un produit de qualité et améliorer ainsi la capitale santé de la population algérienne.

Dans le cadre de la préparation de notre thèse de fin d'étude, nous avons effectué un stage de quinze jours, du 1 au 15 mars 2020, au niveau de cette société Novapharm.

Ce stage nous a permis de faire une étude sur la procédure de transfert de technologie et le protocole de validation du procédé de fabrication du Glucophage.

2 Procédé de fabrication du GLUCOPHAGE 850 mg :

Novapharm suit le même processus de fabrication que Merck, commençant par la sollicitation des mêmes fournisseurs pour importer les matières premières. Ces dernières passent par le laboratoire de contrôle qualité pour être qualifiées de : conformes à la production.

Une qualification comme synonyme de permission pour faire rentrer, par le sas, les matières premières à l'unité de production.

Une fois les matières premières sont déclarés conforme l'enchaînement des étapes de production commence.

2.1 La pesée :

L'opérateur commence par la pesée des excipients puis le principe actif : sous hotte, à une pression et à une température bien précises.

2.1.1 Pesée des excipients :

Tableau X: la pesée des excipients

L'excipient	Sa fonction
Povidone k30	Liant dans la granulation humide
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Hypromellose HPMC	Revêtement (pelliculage)
Talc	Revêtement (pelliculage)

2.1.2 Pesée du principe actif :

Un lot du principe actif de 900 Kg, divisé lors de la pesée en 5 fractions contenant chacune 10 sacs de 17 kg.

2.2 La granulation par voie humide :

Une fois la **metformine**, la **povidone K30** et le **stéarate de magnésium** sont pesés, ils passent à l'unité de granulation.

La granulation par voie humide nécessite une solution de mouillage, composée de povidone K30 et utilisée après un temps de repos de 4 heures.

Avant de procéder à la granulation proprement dite, la fraction du principe actif doit être broyée, puis on ajoute la solution de mouillage.

Le mélange est introduit dans un granulateur passe à travers un tamis, avant d'être séché sur un lit d'air fluidisé (LAF).

Après le séchage, l'humidité résiduelle mesurée sur un échantillon de 10 g de poudre séchée doit se situer dans un intervalle de [1,25%- 1,40%].

Afin d'avoir des granulés de mêmes tailles et formes (granulés homogènes) ils doivent passer par un calibreur.

A la fin de la granulation, pour chaque fraction de granulés (metformine+ povidone K30) est ajouté un sac de stéarate de magnésium et cela selon la méthode sandwich.

Les 5 fractions des granulés avec le stéarate de magnésium superposés en sandwich seront ensuite mélanger par rotation à droite (7min) et à gauche (8min) pour bien homogénéiser le mélange.

L'humidité résiduelle HR est revérifiée à la fin de cette étape.

2.3 La compression :

A cette étape, les mottes qui se sont formés lors de la granulation doivent être broyés, puis on procède à une pré-compression (le lit de poudre va se densifier sous la pression, évacuer une première partie de l'air emprisonné et permettre un pré-réarrangement des particules) ; suivi d'une compression.

Une fois comprimés, ils passent par un dépoussiéreur.

A la fin il y a 2 sorties, une pour les comprimés conformes et l'autre pour les comprimés non conformes aux critères d'acceptation.

Durant le processus de compression le comprimé passe par plusieurs contrôles :

- L'aspect : vérifié chaque 15 minute sur 20 comprimés à la recherche d'une anomalie visuelle.
- La masse moyenne de 10 comprimés : se fait chaque 15 minute afin de vérifier le réglage de l'appareil.
- La masse individuelle de chaque comprimé : à vérifier sur 20 comprimés chaque 2 heures.
- La dureté : pour 5 comprimés chaque 4 heures par un duromètre.

- La friabilité : pour 12 comprimés chaque 4 heures, cela en pesant les 12 comprimés avant de les faire passer au friabilimètre puis les repeser une deuxième fois pour noter la perte du poids par friabilité.
- L'épaisseur : pour 12 comprimés chaque 4 heures.
- Le délitement : par un déli-test à 37° pour 6 comprimés au début et à la fin du processus de compression d'un lot.

2.4 Pelliculage :

Avant de commencer le pelliculage la masse moyenne de 50 comprimés doit être vérifiée.

Le pelliculage consiste à pulvériser une solution de HPMS (utilisée après 4 heures de repos) sur les comprimés en rotation qui ont déjà passé par un préchauffage.

Une fois pulvérisés, les comprimés passent par un séchage suivi d'un refroidissement afin d'éviter le collage entre eux. L'étape se termine par un revêtement au talc.

Une 2^{ème} vérification de la masse moyenne de 50 comprimés est exigée à la fin du pelliculage en plus du déli-test.

2.5 Conditionnement primaire :

C'est la mise des comprimés en plaquettes thermoformés (blister) sur lesquelles sont mentionnés : la DCI, le nom commercial, le dosage du médicament, et gravés : le numéro de lot et la date de péremption.

Cette étape est faite sous atmosphère contrôlée afin que le médicament soit contenu dans un environnement sain.

2.6 Conditionnement secondaire :

C'est la dernière étape avant la sortie du médicament. Les plaquettes sont mises dans des boîtes avec les notices pré imprimés et pré pliés.

A LA FIN, les boîtes sont mises dans des cartons et envoyés au magasin.

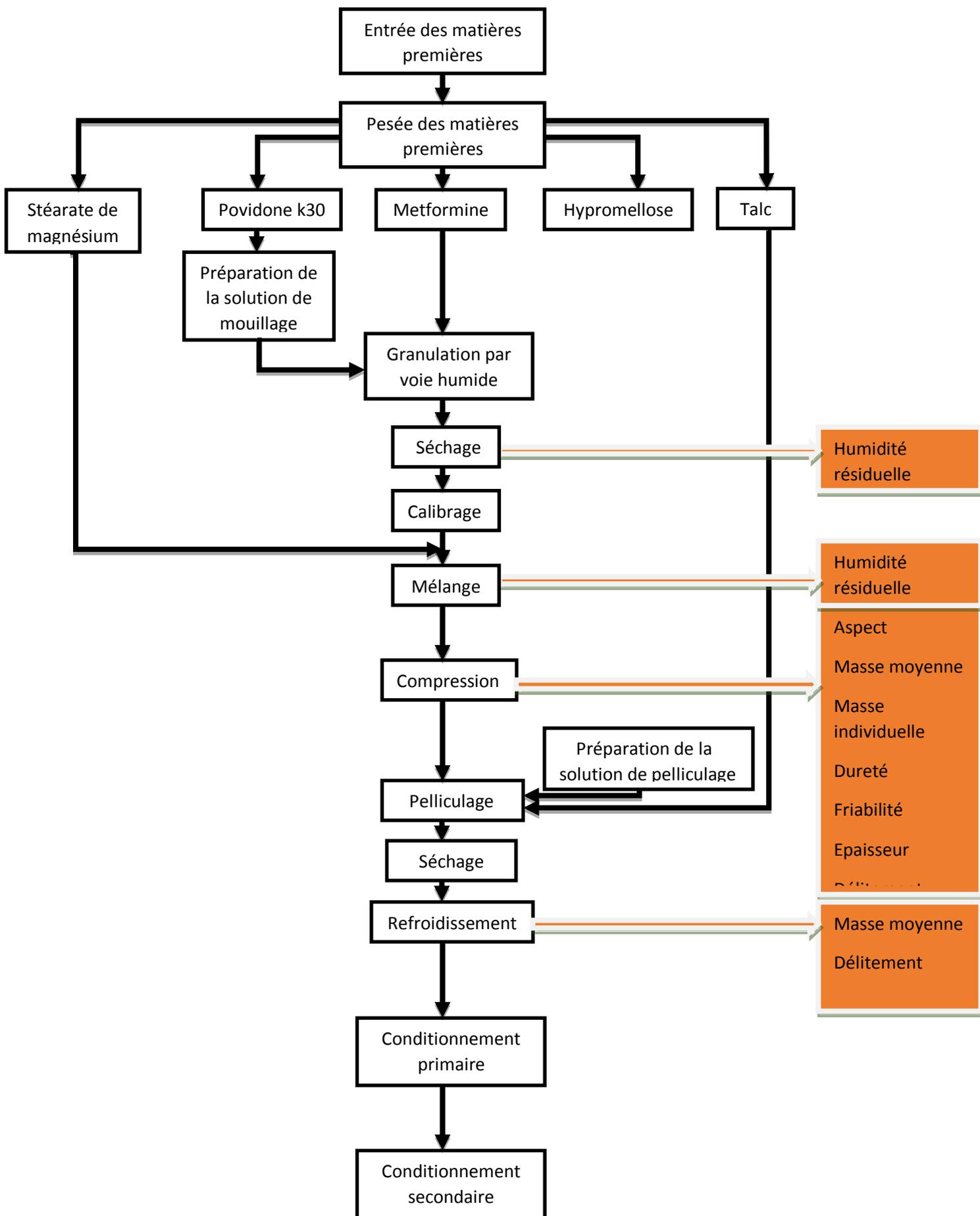


Figure 17: schéma récapitulatif du processus de fabrication du Glucophage

2.7 Contrôle in process (IPC) :

Appelé aussi contrôle de qualité du produit semi fini, est un élément essentiel du système de gestion de la qualité. L'intérêt du contrôle à ce niveau se traduit par la possibilité de détecter des dysfonctionnements ou des dérèglages des machines mises en œuvre et de rectifier les erreurs affectants le procédé avant que le produit arrive à un stade irrécupérable. Les principaux contrôles sont :

a. L'aspect macroscopique :

L'observation à l'œil nu des comprimés permet de révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture) qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation. Les pharmacopées n'exigent pas le contrôle macroscopique des comprimés.

L'évaluation du contrôle macroscopique des comprimés, se fait en vérifiant la conformité des observations faites sur ces comprimés, par rapport aux spécifications fixées par le laboratoire fabricant dans le dossier d'AMM.

b. Le contrôle de l'humidité résiduelle HR :

Le taux de HR est déterminé à l'aide d'un dessiccateur pendant 05 min à 85°C, le taux de l'humidité doit être compris entre 1,25%-1,40% pour 10 grammes. Après 8 min le taux de HR doit être dans la cible 1.3 %. La détermination du taux d'humidité est très importante pour des raisons :

- Si le taux d'HR est trop élevé : l'écoulement du grain dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé se collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage).

- Si le taux d'HR est trop faible : les comprimés seront friables et se cliveront facilement.

c. La dureté ou résistance à la rupture :



Figure 18: duromètre (testeur de dureté)

La dureté consiste à exercer une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture. Deux méthodes existent : à vitesse constante ou à force constante (utilisé dans notre cas GLUCOPHAGE)

d. La masse moyenne :



Figure 19: balance analytique

Sa variation au cours de la fabrication est appréciée, soit par comparaison périodique de la masse moyenne d'un échantillon de Comprimés, à des limites fixées (méthode de cartes de contrôle), soit par comparaison à des limites fixées, de l'écart de masse unitaire d'un échantillon de Comprimés. Une variation progressive de la masse moyenne d'un échantillon de Comprimés peut être due à une évolution dans l'alimentation de la chambre de compression. Ce problème peut être réglé par une modification de la texture du grain. Un écart de masse unitaire des Cp permet de détecter par exemple le dérèglement d'un poinçon dans une machine qui en possède plusieurs jeux, ce qui peut passer inaperçu avec un simple examen de la masse moyenne.

e. L'épaisseur (dimensions) :



Figure 20: pied à coulisse

Cet essai permet de vérifier la conformité de l'épaisseur et du diamètre des Comprimés, aux normes fixées. L'instrument de mesure des dimensions des Comprimés est le pied à coulisse. Cet essai permet en partie de vérifier la conformité du produit fini avec les lots précédents (reproductibilité inter lots), traduisant ainsi une maîtrise du procédé de fabrication des Comprimés d'une même spécialité pharmaceutique.

f. La friabilité :



Figure 21: friabilimètre

Le test de friabilité permet de s'assurer que les Comprimé présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

Le test de friabilité consiste à vérifier la perte de masse d'un comprimé après rotation dans un tambour à la vitesse de 25 tours par minute.

g. Le temps de désagrégation ou de délitement :



Figure 22: appareil à délitement

La désintégration consiste à faire aller et venir un comprimé dans un panier jusqu'à la désintégration complète de ce dernier. Le test de désagrégation appliqué aux Comprimés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies.

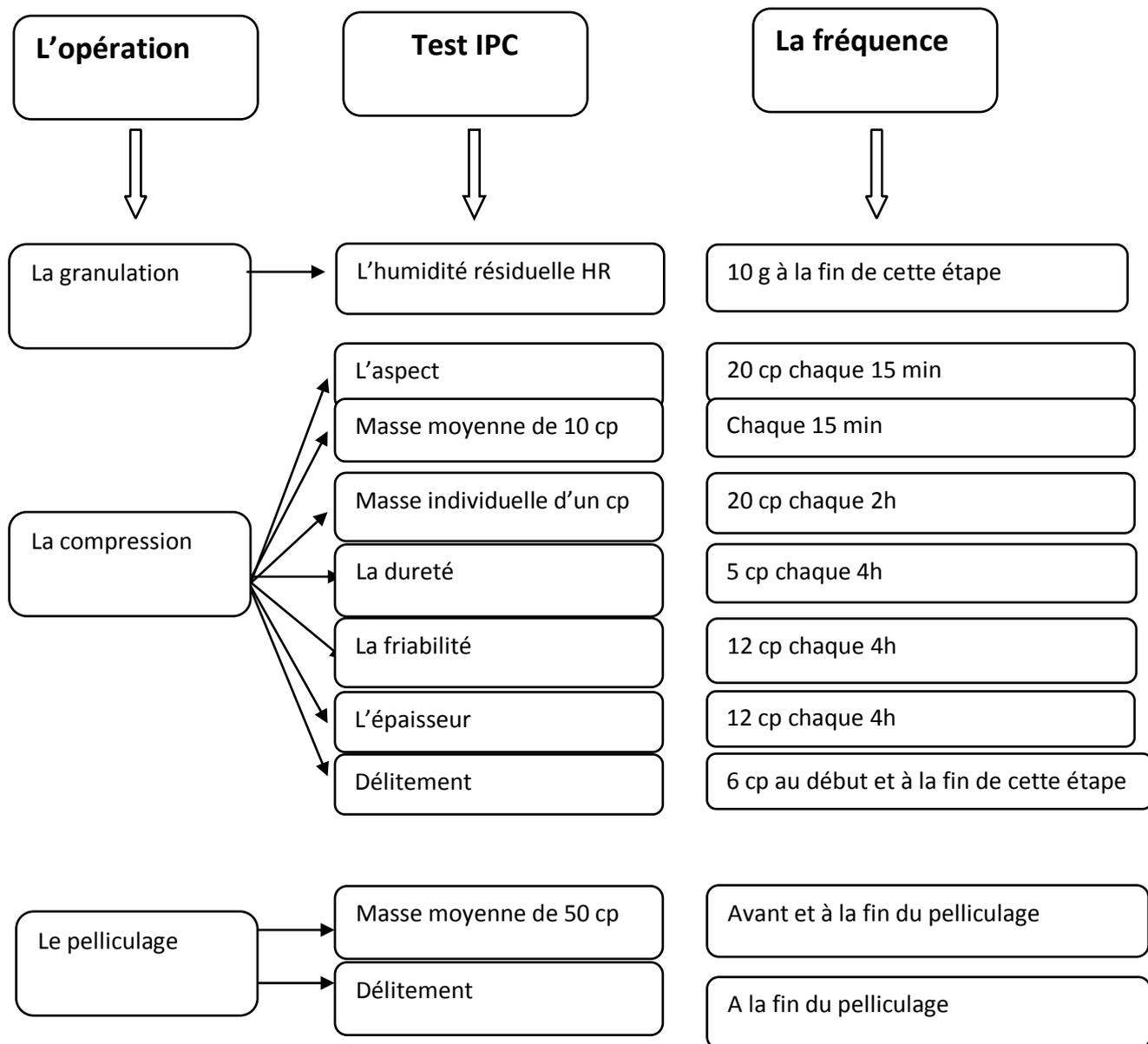


Figure 23: schéma récapitulatif du contrôle in process (IPC) pour le Glucophage

3 Transfert de technologie : cas du GLUCOPHAGE

3.1 La réglementation algérienne :

Selon la loi algérienne concernant l'importation du médicament : « pour toute autorisation d'importation un investissement dans la production en Algérie dans un délai de 2 ans, extensible à 5 ans après autorisation du Ministre de la Santé. Les autorisations d'importation sont octroyées pour 1 an et renouvelées en fonction de l'avancement du projet d'investissement ». En effet, cette stratégie qu'adopte le gouvernement en matière d'édification d'une industrie nationale du médicament, en partenariat avec des laboratoires étrangers, a permis de réduire la facture des importations de produits pharmaceutiques ; et d'enrichir le savoir-faire algérien.

Concernant le transfert, il n'existe pas de procédure d'approbation des protocoles de transfert de technologie, ni lignes directrices, Donc l'opérateur pharmaceutique est sous l'obligation de se conformer aux bonnes pratiques de fabrication et à la procédure d'enregistrement en vigueur.

3.2 Historique du transfert du Glucophage en Algérie :

Le projet est un protocole de partenariat de type « joint-venture », signé en 2013, entre le groupe pharmaceutique allemand Merck, leader européen dans l'industrie pharmaceutique, et le laboratoire algérien Novapharm, en vue de la couverture des besoins des diabétiques algériens en Glucophage.

Le Glucophage est produit à partir du 17 novembre 2015 en Algérie. L'entrée en production de ce médicament prescrit dans le traitement du diabète garantira non seulement sa disponibilité au niveau local mais permettra aussi à l'Algérie d'économiser entre 10 à 12 millions d'euros de dépenses supplémentaires.

3.3 Les grandes lignes du plan de transfert :

Généralement une procédure bien définie est utilisée lors du transfert de technologie, qui peut durer de 6 mois à 5 ans selon la complexité du produit. Dont les étapes classiques sont :

- Décision sur l'analyse de rentabilités ou retour sur investissement ;
- Échéancier de haut niveau pour le transfert de technologie ;
- Réunion de lancement de l'équipe de projet ;
- Signature du plan directeur de transfert de technologie ;
- Analyse des écarts du QC du Produits finis ;
- Analyse des écarts du QC matières premières ;
- Analyse des écarts du processus de fabrication ;
- Procédure de contrôle du changement global de la partie control qualité (QC) ;
- Procédure de contrôle des changements globaux de la partie Fabrication ;
- Examen de la portée 1 (portée / réparation / évaluation des risques / stratégie réglementaire / stabilité, préparation de l'usine, etc.) ;
- Signature d'un accord qualité et technique ;

- Modifications de l'équipement et préparation de l'usine pour les activités de Transfert de Technologie ;
- AMT (transfert de méthode analytique) ; L'échange de documents entre le donateur et le site récepteur doit commencer au plus tôt ;
- Mise en œuvre de méthodes officinales (Novapharm est en charge de cette étape, la mise en œuvre sera documentée.)
- Lots expérimentaux (placebos) (Granulation, compression, revêtement, test de dissolution, rapport) ;
- Revue de portée 2 (transfert de méthode analytique et lots expérimentaux / stratégie de contrôle) ;
- Lots de qualification / ingénierie de processus (vérification) (Granulation, compression, revêtement, test de dissolution, rapport) ;
- Validation du nettoyage (à partir des lots expérimentaux / lots de qualification de performance), le rapport final sera disponible, 2021 ;
- Revue de la portée 3 (données / conclusions sur la qualification de performance, évaluation des risques, etc.) ;
- Lots de qualification de performance de processus (3 lots) ;
- Rapport final des lots de qualification des performances du processus ;
- Étude comparative de dissolution ;
- Résultats de stabilité / rapport de synthèse (3 + 2 mois) ;
- Préparation du dossier ;
- Soumission de dossier ;
- Approbation réglementaire après soumission ;
- Préparation du lancement ;
- Début de la production commerciale ;
- Réunion de clôture / leçons apprises ;

3.4 Les procédures réalisées avant le transfert :

3.4.1 Etude d'évaluation du risque et mesures préventives mises en place :

C'est une démarche très importante à réaliser avant le transfert afin d'étudier la faisabilité de l'opération. Il existe une étude :

- Évaluation du Risque projet.
 - Évaluation du risque rajout nouveau produit.
 - Evaluation du risque pour validation du produit pharmaceutique.
- L'identification, l'analyse et le classement des risques permettent de définir les actions de prévention les plus appropriées. Essentiellement il existe 3 mesures préventives :
- Garantir une communication optimale entre le donneur et le receveur d'ordre.
 - Former le personnel aux nouvelles méthodes.
 - Planifier la validation du nettoyage.

3.4.2 Audit qualité :

Un audit qualité externe est effectué par Merck afin de vérifier la conformité de l'unité de production de Novapharm. Dont c'est un processus qui assure de la fiabilité du système d'assurance

qualité c'est à dire que le dispositif de garantie de la qualité de Novapharm est approprié et conforme aux normes. Ce processus concerne aussi bien le personnel, l'équipement, l'organisation et les méthodes de travail.

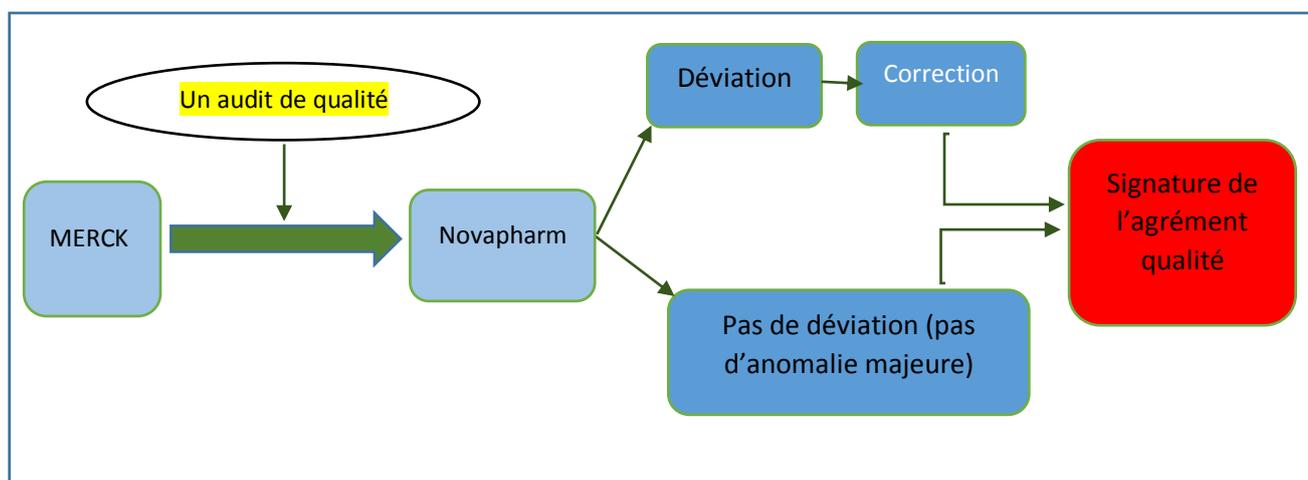


Figure 24: schéma de l'audit qualité effectué par Merck

3.4.3 Signature du contrat de sous-traitance :

La sous-traitance désigne une opération par laquelle un donneur d'ordre, généralement une entreprise, délègue à un fournisseur le soin de réaliser, conformément à ses spécifications et directives, de façon partielle ou totale un produit, une tâche ou un service destiné à ses propres clients. Traditionnellement, on distingue la sous-traitance de capacité, qui permet à l'entreprise de parer à une forte demande tout en bénéficiant des coûts réduits, et la sous-traitance de spécialité dans laquelle la société bénéficie à la fois de la technologie et de la compétence du sous-traitant.

Quoi qu'il en soit, la sollicitation d'un sous-traitant implique la rédaction du contrat, qui engage les deux parties par une série de clauses. Autrement dit, il s'agit d'un contrat qui organise les conditions d'exécution, ainsi que d'acceptation de la tâche confiée au sous-traitant.

Certaines informations, selon la prestation de service, doivent transparaître dans un contrat de sous-traitance. Il s'agit de :

- L'objet du contrat,
- Le prix de la prestation,
- La clause d'indexation ou clause de renégociation en cas d'évolution des conditions économiques compromettant l'équilibre du contrat,
- Les modalités de modification du contrat,
- Le contrôle et réception des prestations,
- Les garanties accordées au sous-traitant,
- La confidentialité de certaines informations transmises au sous-traitant
- La clause sur le travail dissimulé pour s'assurer que le sous-traitant ne recourt pas au travail de personnes non déclarées,
- La date de conclusion, date d'effet du contrat,

3.4.4 Structure de l'équipe projet :

Le transfert de technologie entre Merck et Novapharm doit être géré par une équipe qualifiée dont les responsabilités bien définies sont réparties selon la fonction de chaque membre.

Généralement l'équipe projet est constituée des profils suivants :

- 1-Directeur CMO (chef marketing officier).
- 2-Responsable transfert de technologie.
- 3-Gestionnaire de la chaîne d'approvisionnement.
- 4-Directeur de production.
- 5-Responsable Assurance Qualité.
- 6-Responsable contrôle qualité.
- 7-Responsable Validation, Qualification et Méthodologie.
- 8-Pharmacien des affaires réglementaires.

3.5 Documentation nécessaire :

Des documents nécessaires nous citons deux incontournables.

3.5.1 Gap analysis Report :

L'analyse des écarts compare les performances potentielles ou prévues aux résultats réels, ce qui permet d'aligner les performances et les objectifs pour la durée d'une relation d'externalisation. L'idée de base peut également être appliquée de manière prospective pour évaluer l'adéquation entre les besoins actuels d'un processus basé sur une organisation de fabrication sous contrat et les capacités du sous-traitant. En règle générale, les analyses des écarts comprennent les éléments suivants :

- Comparer et évaluer l'adéquation des équipements et installations existants avec les exigences des processus et identifier les besoins de modification des nouveaux équipements et installations.
- Décrire le processus de fabrication et le flux de personnel et de matériel dans l'organisme destinataire.
- Identifier les problèmes potentiels de santé et de sécurité dans le projet, avec les mesures d'atténuation possibles.
- Évaluer et confirmer les numéros et les types de procédures opératoires normalisées, ainsi que les dossiers de lot requis pour tous les processus de production et d'analyse.
- Réalisation d'un bilan de compétences pour identifier les besoins de formation.
- Identifier les effets potentiels des bonnes pratiques de fabrication (BPF) sur les projets existants - ou inversement.

Pour les activités liées à la fabrication, l'analyse des écarts doit couvrir les dossiers de lots, les procédures opératoires normalisées et les instructions de travail, l'évaluation des compétences des opérateurs et la définition des lots de transfert de technologie requis.

L'analyse des écarts permet de prendre conscience de tous les éléments, ressources et facteurs susceptibles de créer des retards, des coûts supplémentaires et/ou des sources de mécontentement pour les clients. L'analyse peut révéler un besoin simple - par exemple, l'analyse par spectroscopie de masse (MS) qu'une organisation de fabrication sous contrat CMO ne possède peut-être pas et suggérer des moyens de répondre à ce besoin. L'analyse des lacunes permettra d'identifier plus clairement les

inadéquations des biens d'équipement, les mises à niveau nécessaires des installations et les coûts/délais pour répondre aux besoins "lacunaires". Les clients comprennent généralement l'existence de ces lacunes.

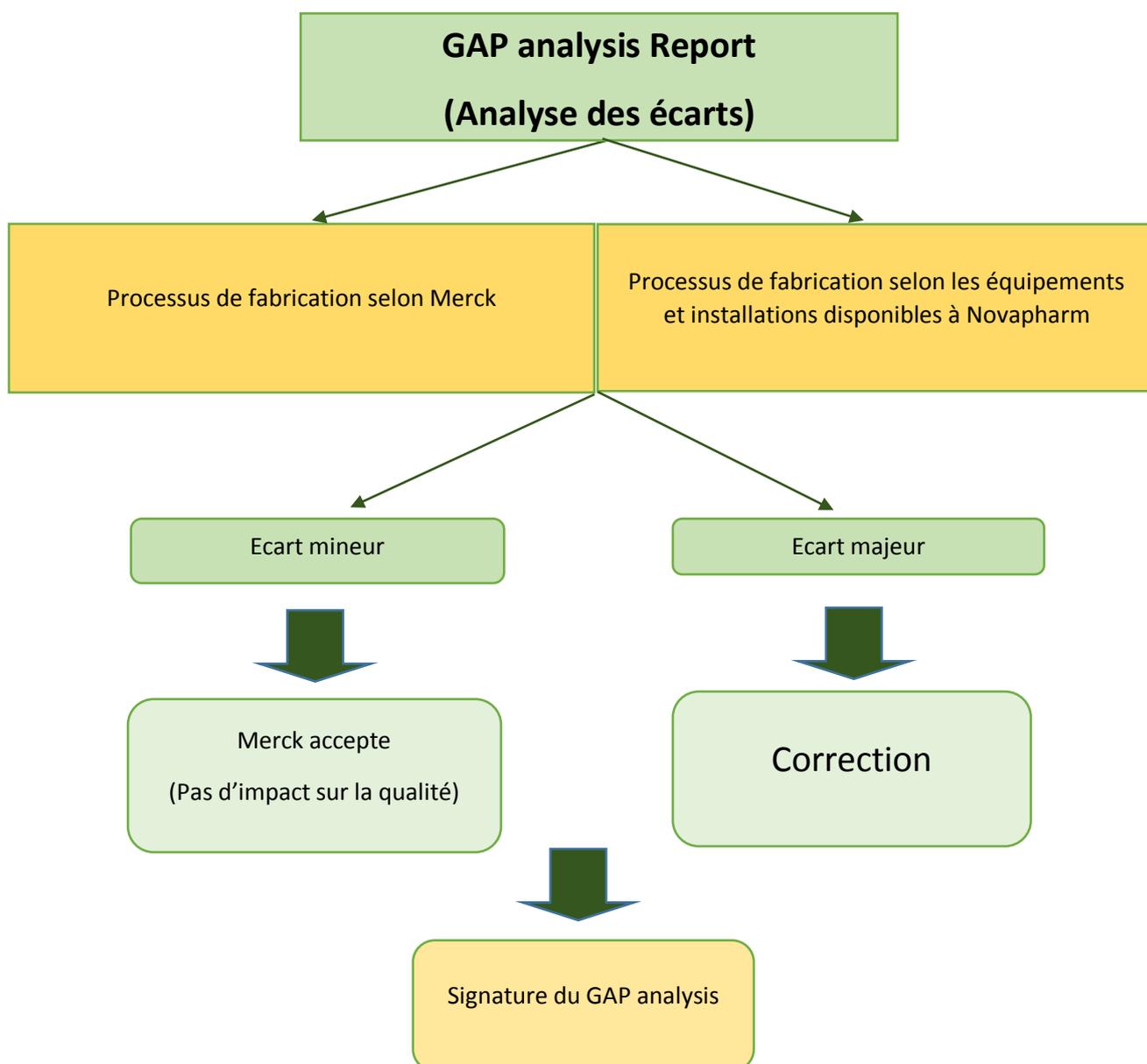


Figure 25: analyse des écarts entre Merck et Novapharm

3.5.2 Technology Transfer Master Plan « TTMP »:

Un plan de transfert de technologie décrit les personnes et les organisations impliquées dans le processus et les rôles qu'elles jouent, les activités qu'elles entreprennent et les résultats souhaités pour garantir qu'une technologie particulière sera adoptée. L'équipe, dirigée par un coordinateur, propose de développer un plan qui identifiera les étapes nécessaires pour garantir que la technologie en question est utile et utilisable et qu'elle est adoptée le plus largement possible.

3.6 Les étapes d'exécution du transfert de technologie :

3.6.1 Le transfert des méthodes analytiques :

3.6.1.1 La méthode analytique :

C'est une procédure analytique mise au point pour tester une caractéristique définie du GLUCOPHAGE par rapport aux critères d'acceptation établis pour cette caractéristique. Au début de la mise au point d'une nouvelle procédure analytique, le choix de l'instrumentation et de la méthodologie d'analyse doit être fait en fonction de l'objectif et de la portée de la méthode d'analyse.

3.6.1.2 Le transfert de la méthode :

Le transfert de méthode dans ce cas est un processus qui consiste à transférer une méthode analytique préalablement validée d'un laboratoire émetteur qui est Merck à un laboratoire receveur qui est Novapharm et à s'assurer de la maîtrise de la méthode par le laboratoire de Novapharm.

3.6.1.3 Protocole de transfert de la méthode :

Il n'existe pas un seul Protocole mais plusieurs en fonction de l'évolution du projet.

Le transfert analytique se résume en deux phases qui peuvent se mettre en place mutuellement :

- La mise en place des contrôles sur les matières premières : plusieurs Protocoles de vérification / validation des méthodes de contrôle peuvent être mis en place en fonction de la matière et de l'analyse à implémenter.
- Le transfert des méthodes de contrôles sur produit fini : avec trois étapes :

-Essais préliminaires

-Validation des méthodes de contrôles : un Protocole par méthode

-Le transfert proprement dit : réaliser simultanément entre site donneur et receveur avec protocole propre à cette étape.

3.6.1.4 Composantes du protocole de transfert :

Équipement :

- Instruments utilisés dans le transfert.

- Différences entre les laboratoires.

- Toute modification de procédure.

Normes de référence utilisées.

Critères d'acceptation :

- Indiquer explicitement les critères à remplir.

- Précision et variabilité.

- Critères d'acceptation des tests, y compris la stabilité du système.

Personnel et formation :

- Personnel spécifique.

- Formation et qualification spécifiques à être effectuée avant le transfert.

Politique de déviation et rapports.

- Changements imprévus dans le protocole, échec de répondre aux critères.

- Définition de la surveillance et de l'approbation autorité.
- Gestion du laboratoire de réception.
- Autorité d'approbation finale.

3.6.1.5 Approches générales des transferts :

- Tests comparatifs.
- Procédures validées.
- Étude de la comparabilité des essais.
- Co-validation : Les deux laboratoires font partie de l'équipe de validation initiale.
- Revalidation : Le laboratoire destinataire réévalue au moins une partie des caractéristiques analytiques appropriées pour le type de test.

3.6.2 Validation des méthodes analytiques :

La validation de la méthode analytique est le processus qui consiste à démontrer qu'une procédure analytique est adaptée à l'objectif visé. La méthodologie et l'objectif des procédures analytiques doivent être clairement définis et compris avant d'entamer les études de validation. Cette compréhension est obtenue à partir d'études de développement et d'optimisation de méthodes fondées scientifiquement.

Les données de validation doivent être produites selon un protocole approuvé par le promoteur, conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur, avec la description de la méthodologie de chaque caractéristique de validation et des critères d'acceptation prédéterminés et justifiés, en utilisant des instruments qualifiés.

- La validation se fait par un protocole envoyé par Merck dans le but de vérifier la fiabilité de la méthode analytique et cela par :

- **Des essais de linéarité.**
- **Des essais de spécificité.**

- En général il existe autres modalités pratiques de caractérisation telles que :

- **Sensibilité.**
- **Fonction d'étalonnage/Efficacité (PCR).**
- **Fidélité.**
- **Répétabilité.**
- **Exactitude.**

- Les laboratoires receveurs doivent valider la méthode en respectant les consignes de validation fournies par le laboratoire émetteur. Les résultats des caractéristiques de performance de chaque laboratoire receveur sont fournis au laboratoire émetteur en vue de l'approbation du transfert.

3.6.3 Approbation du transfert :

L'analyse des résultats se fait par une étude statistique qui doit être concluante, dans le cas contraire ça nécessite l'ouverture d'une fiche de déviation et une investigation doit être menée afin de trouver la cause racine qui a influencé sur les résultats et de la corriger.

Une méthode sera déclarée transférée si le laboratoire receveur répond aux critères d'acceptation tels que définis par le laboratoire émetteur avec un risque accepté et acceptable.

L'analyse des résultats par l'équipe projet doit permettre :

- De conclure sur la réussite du transfert auprès du laboratoire de Novapharm ;
- De mener une investigation du type « résultats hors spécifications » en cas d'échec ;
- De finaliser le projet avec le responsable du mandat de référence pour informer l'autorité compétente ;
- De faire un bilan afin d'optimiser les analyses et transferts futurs.

3.6.4 Le transfert du procédé de fabrication :

Fournisseurs approuvés :

L'équipe de transfert de technologie peut établir une liste de fournisseurs dont il a été démontré que les matériaux fonctionnent de manière satisfaisante afin d'assurer l'uniformité de la qualité et de la source des matières premières.

Dans le cas de Novapharm, l'approvisionnement se fait des mêmes sources que Merck.

Essais placebo :

On utilise dans cet essai des échantillons de contrôle de qualité qui sont préparés dans un placebo ou une matrice reconstituée constituée d'un mélange de tous les ingrédients composant le produit pharmaceutique, à l'exception de la substance active ou de l'analyte étudié.

Dans ce travail, ce sujet est étudié à travers trois études de cas. Trois méthodes d'analyse ont été validées en utilisant les normes de validation de placebo couramment dopées à plusieurs niveaux de concentration ainsi qu'en utilisant des échantillons provenant de lots authentiques.

Les résultats ont montré que, selon le type de fonction de réponse utilisé comme courbe d'étalonnage, il y avait divers degrés de différences dans la précision des résultats obtenus avec les deux types d'échantillons. Néanmoins, il a été démontré que l'utilisation de normes de validation de placebos dopés imitait relativement bien le comportement quantitatif des méthodes d'analyse avec des échantillons de lots authentiques.

L'ajout de ces échantillons de lots authentiques dans la conception de la validation peut aider l'analyste à sélectionner et à confirmer la courbe d'étalonnage la plus adaptée à l'objectif visé et ainsi accroître la précision et la fiabilité des résultats générés par la méthode en application de routine.

Essais « Engineering batches » :

Afin de garantir le succès des campagnes des BPF, les usines de fabrication produisent souvent un ou plusieurs lots avant la campagne proprement dite. Ces lots sont appelés par différents noms : "courses d'entraînement", "courses de démonstration" et souvent "lots d'ingénierie".

Cette pratique sert de multiples objectifs, notamment l'essai des équipements de production (d'où le terme "lot d'ingénierie"), la finalisation des dossiers de production des lots, la formation du personnel des opérations et la mise au point d'une stratégie de contrôle des processus.

Étant donné que les lots ne sont pas nécessairement destinés à la clinique ou au marché, ils peuvent ou non être gérés en utilisant tous les systèmes cGMP d'une usine.

Les registres de production par lots, par exemple, peuvent être annotés, marqués en rouge et corrigés à la main, tandis que les écarts ne sont pas nécessairement traités de la même manière qu'un cycle de production complet. Ils ont la liberté de régler le processus et l'équipement en temps réel, de modifier les réglages, l'automatisation et les paramètres si nécessaire.

□ **Essai sur les Trois lots de validation :**

Pour la validation prospective, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de substance active ou des procédés de substance active avec des temps d'achèvement qui ont été prolongés).

Ni la FDA ni aucun autre règlement ne précise le nombre maximal des lots à prendre en considération pour la validation. Les fabricants doivent choisir le nombre de lots à valider à cet égard. Le nombre de lots à prendre en considération pour la validation dépend du risque lié au processus de fabrication.

Moins le processus est connu, plus il faut de données statistiques pour confirmer la cohérence des performances. L'examen des lots de validation inférieurs à trois nécessitera davantage de données statistiques et scientifiques pour prouver la cohérence du processus afin de répondre aux normes de qualité.

Trois lots de taille d'un lot à être fabriqué selon la description du lot record de fabrication. En utilisant la version actuelle des procédures d'exploitation normalisées à suivre. En enregistrant les observations au stade de la compression dans les fiches techniques et en enregistrant le rendement après revêtement.

4 Protocole de validation du procédé de fabrication du GLUCOPHAGE 850 mg :

Avant de passer à la validation du procédé de fabrication de Glucophage, d'autres validations s'imposent pour s'assurer du bon déroulement des étapes ultérieures.

4.1 Validation de la matière première :

Toute matière première utilisée dans la formule d'un médicament doit être : enregistrée dans le dossier d'AMM et les Méthodes Analytiques et leur validation sont décrites et évaluées.

4.1.1 Le principe actif :

Chlorhydrate de metformine : étant donné que la plus grande partie du Glucophage est composée du principe actif d'où l'importance de contrôler et valider ce dernier. Si on prend l'exemple

d'un comprimé pelliculé du Glucophage 500 mg dont la metformine est à 390 mg c'est-à-dire la quantité du PA dépasse 75% du poids totale du comprimé.

Le contrôle se fait par :

- Vérification de l'origine et le fabricant du PA.
- Essais d'identification ;
- Caractéristique Physiques et chimiques (Poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau et dans l'alcool éthylique à 95 %, presque insoluble dans l'éther et dans le chloroforme Point de fusion : entre 218 °C et 220 °C) ;
- Contrôle microbiologique ;

4.1.2 Les excipients :

De même que pour les principes actifs plusieurs contrôles sont effectués pour les excipients tels que les contrôles :

- Des caractéristiques physiques-chimiques.
- D'identification et pureté biologiques/immunologiques.
- Dosages et évaluation.

Tableau XI: les excipients utilisé dans la formule du Glucophage

Excipient	L'intérêt	Caractéristique
Povidone k30 (Poly-Vinylpyrrolidone)PVP	Liant : qui sert à agglomérer en masse solide des particules solides sous forme de poudre.	Poudre blanche à légèrement blanc cassé ; capacité à se dissoudre dans les solvants à l'eau et à l'huile ; nombre k fait référence au poids moléculaire moyen de la povidone.
Stéarate de magnésium	Lubrifiant : augmente la fluidité, qui assure une efficacité durant le processus de fabrication.	Une fine poudre blanche. Solide à température ambiante, il fond vers 88 °C et n'est pas soluble dans l'eau.
Talc	Lubrifiant	Couleur : incolore à vert pâle. Il n'est pas soluble dans l'eau.
Hypromellose HPMC hydroxy-propyl-méthyl-cellulose	Une composante des revêtements du comprimé (pelliculage)	Poudre de couleur de blanc cassé léger à beige.

4.2 Qualification des équipements :

La qualification des équipements s'applique à plusieurs niveaux : lors de la conception du cahier des charges initiales, sur l'équipement en lui-même en mode statique, puis lorsqu'il est en service et enfin pour analyser sa performance dans une configuration d'utilisation quotidienne.

Chaque équipement dans chaque étape du procédé de fabrication doit être qualifié :

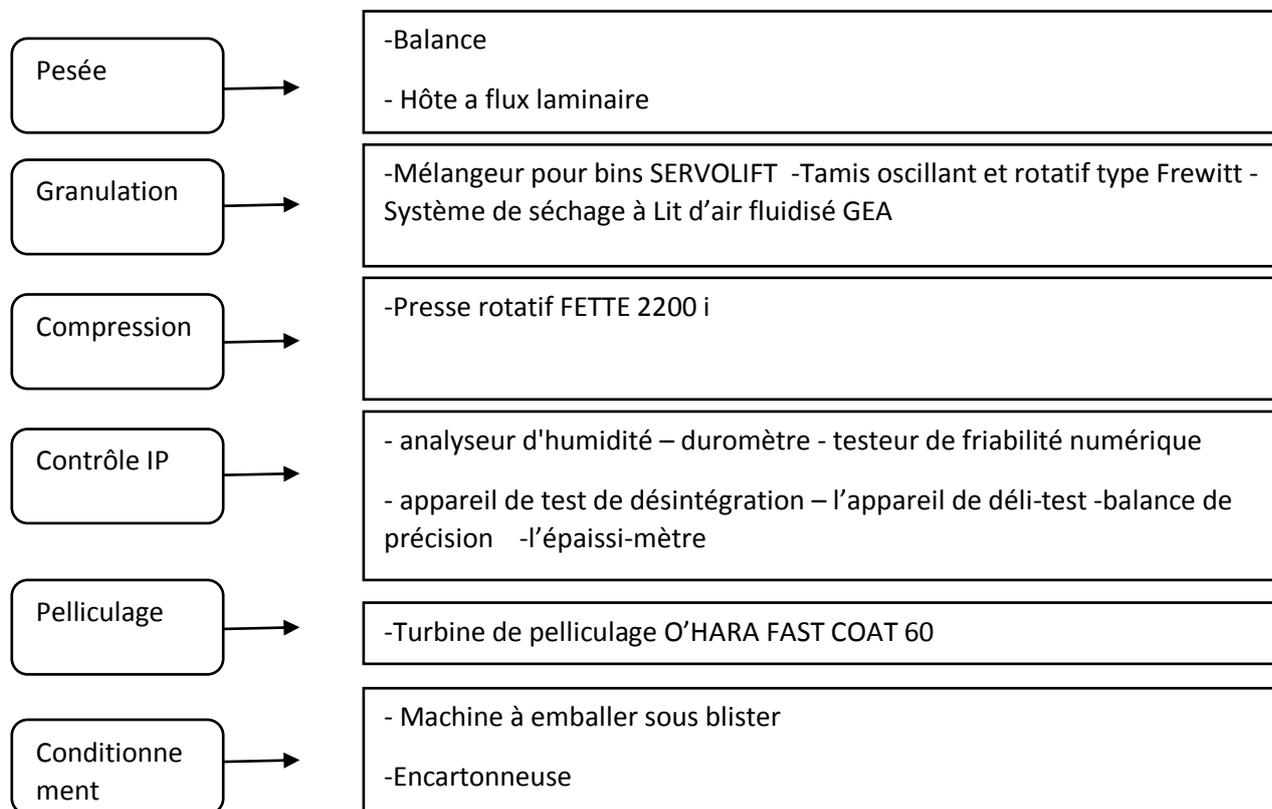


Figure 26: tableau représentatif des équipements utiliser par Novapharm

4.3 Validation du procédé de fabrication proprement dit :

Le Glucophage 850 mg est un comprimé pelliculé, blanc, circulaire et convexe ; composé de Chlorhydrate de metformine comme principe actif et des excipients qui sont : Povidone K30, Stéarate de Magnésium, Hypromellose et Talc.

Les étapes du procédé de fabrication de Glucophage, les essais en cours de fabrication et sur le produit fini:

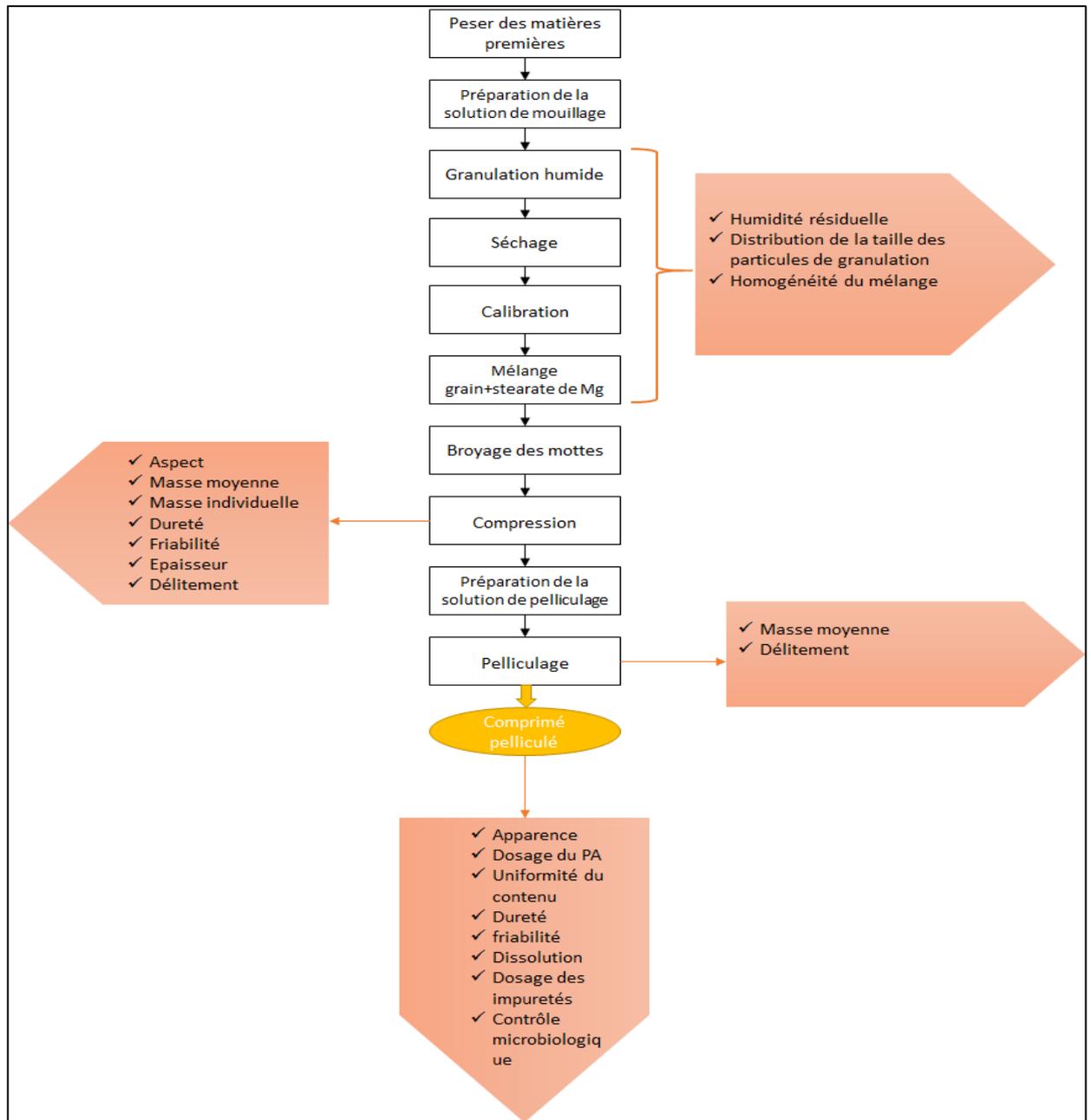


Figure 27: schéma récapitulatif du procédé de fabrication du Glucophage, les essais en cours de fabrication et sur le produit fini

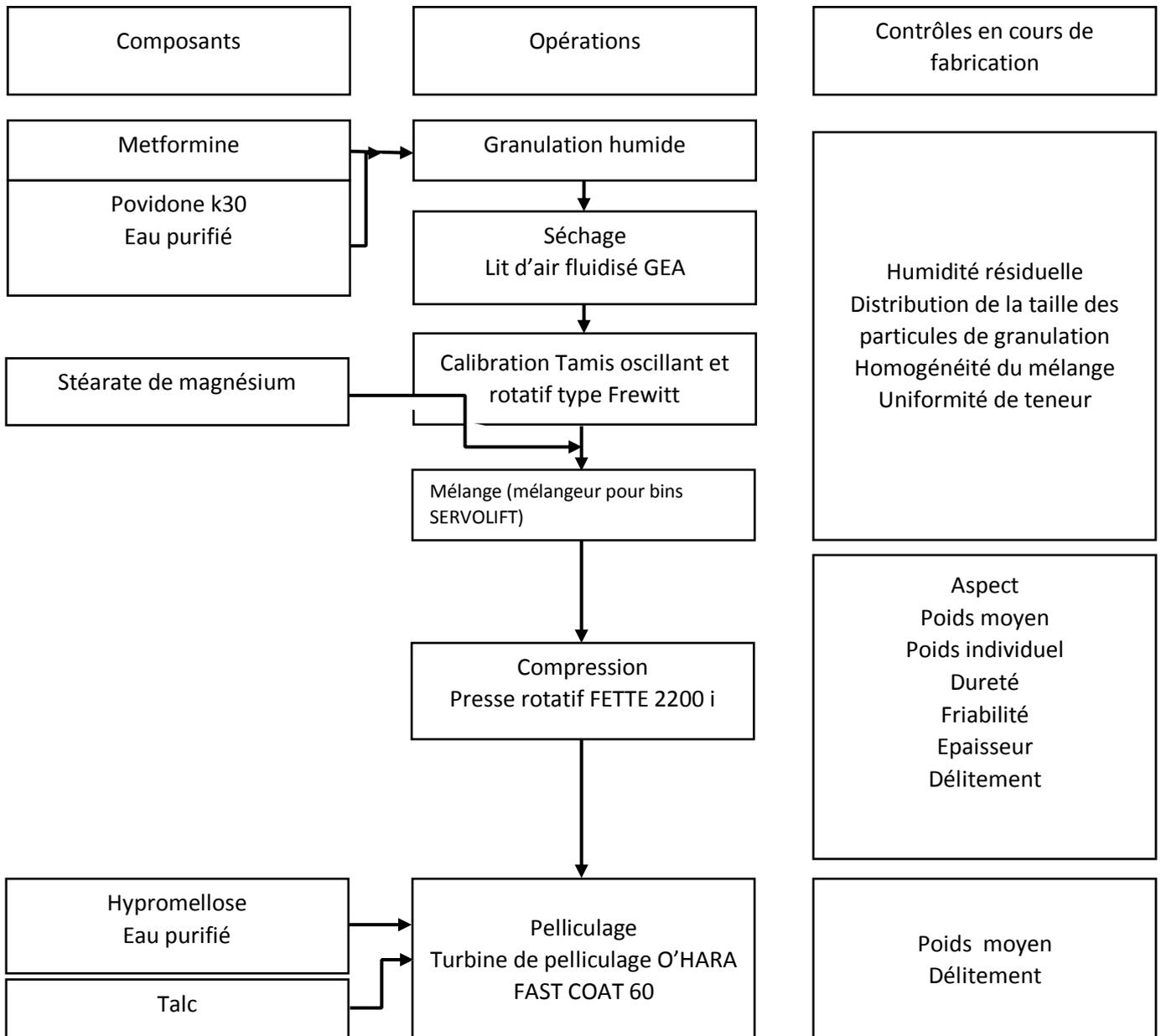


Figure 28: organigramme de fabrication de Glucophage

Les paramètres à prendre en compte pour chaque étape du procédé :

Pour chaque étape du procédé de fabrication de glucophage, il y a certains paramètres à ajuster pour satisfaire aux **attributs qualité** du produit :

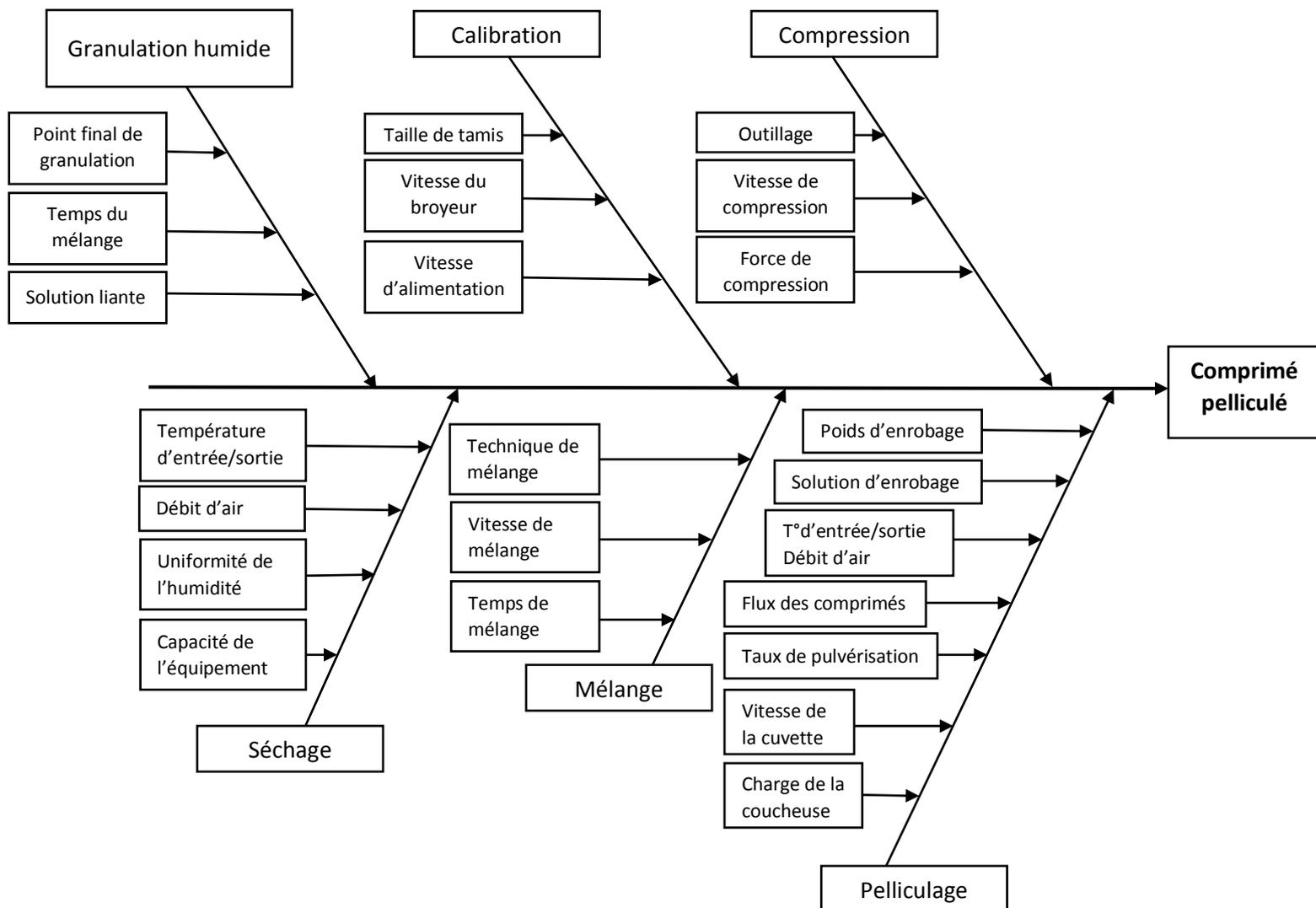


Figure 29: diagramme cause à effet (cas Glucophage)

Le procédé de fabrication de la spécialité Glucophage IR 850mg est considéré comme valide s'il répond aux critères suivants :

- ✓ Les paramètres critiques sont répétés au moins à trois reprises en donnant des résultats similaires, ce qui constitue les trois lots de validation.
- ✓ Les analyses des PSO et PF sont conformes aux spécifications internes.

4.3.1 Granulation :

4.3.1.1 Préparation de la solution de mouillage :

Les paramètres critiques pour cette étape et pour chacun des lots d'essais sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XII: les paramètres critiques de la préparation de la solution de mouillage PVP K30

Composants	Quantité (Kg)	Lot	Vitesse de création du vortex (tr/min)	Durée du mélange (min)	Durée de repos (h)	Vitesse homogénéisation (tr/min)
Eau purifiée						
PVP K30						

A la fin de la phase de repos, la solution de mouillage doit présenter un aspect homogène.

4.3.1.2 Mouillage et granulation :

Tableau XIII: paramètres critiques de la granulation (cas Glucophage)

fraction	Phase														
	Mélange à sec			Contrôle visuel	Incorporation du PVP			Granulation			Point de granulation	Contrôle visuel	Vidange		
	Vitesse tripale (tr/min)	Vitesse émotteur (tr/min)	Durée (min)		Vitesse tripale (tr/min)	Vitesse émotteur (tr/min)	Durée (min)	Vitesse tripale (tr/min)	Vitesse émotteur (tr/min)	Durée (min)			Variation Ampérage à titre indicatif (A)	Vitesse tripale (tr/min)	Vitesse émotteur (tr/min)
01															
02															
03															
04															
05															

4.3.2 Séchage :

L'opération de séchage a été effectuée au niveau de **lit d'air fluidisé GEA**. Cette étape est effectuée de façon discontinue, un prélèvement du grain est effectué :

- Après 2min de séchage
- A la fin de l'opération de séchage afin de vérifier le taux d'humidité résiduelle : Norme X% Cible X%

Les paramètres critiques concernant cette étape pour les trois lots de validation sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau XIV: les paramètres critiques du séchage (cas de Glucophage)

Fraction	Température (°C)	Débit d'air d'entrée (m ³ /h)	durée	Taux d'humidité (%)
1				
2				
3				
4				
5				

4.3.3 Calibration/ Lubrification :

Cette étape a pour but de calibrer et lubrifier le mélange de poudre pour faciliter son écoulement au cours de l'opération de compression.

Le calibrage a été effectué sur **le tamis oscillant et rotatif de type Frewitt**.

Les mélanges ont été effectués au niveau du **mélangeur pour bins SERVOLIFT**.

Les paramètres critiques pour les trois lots de cette étape sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau XV: les paramètres critiques de la calibration/ lubrification (cas de Glucophage)

Fraction	Diamètre grille (mm)	Vitesse oscillation (m/s)	Taux d'humidité (%)	Quantité stéarate de magnésium (Kg)
1				
2				
3				
4				
5				

4.3.4 Mélange final :

Cette étape a pour but d'homogénéiser le mélange.

Les mélanges ont été effectués au niveau du **mélangeur pour bins de type SERVOLIFT**.

Les paramètres critiques pour cette étape sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau XVI: paramètres critiques du mélange final (cas du Glucophage)

N° du lot	Masse (Kg)	Vitesse du mélangeur (tr/min)	Durée du mélange (mn)	Taux d'humidité (%)
01 ^{er} lot				
02 ^{ème} lot				
03 ^{ème} lot				

Les analyses effectuées sur les mélanges sont :

- L'évaluation de l'uniformité de teneur.

- L'analyse de l'humidité résiduelle. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau XVII: résultats d'analyse de l'humidité résiduelle (cas Glucophage)

N° LOT	Taux d'humidité (TH)%
01 ^{er} lot	
2 ^{ème} lot	
3 ^{ème} lot	
Moyenne	
Ecart type	
Coefficient de covariance	

L'analyse de l'homogénéité du mélange a pour but de :

- Vérifier la bonne répartition du principe actif.
- Vérifier l'absence de ségrégation ou de démêlage.
- Evaluer la conservation du mélange de poudre dans les conditions de stockage.

4.3.5 Compression :

Cette étape a été effectuée sur la **presserotative FETTE 2200 i**.

Les paramètres critiques utilisés sont décrites sur le tableau suivant :

Tableau XVIII: paramètres critiques de la compression (cas Glucophage)

N° LOT	Vitesse de la tourelle (RPM)x1000	Vitesse du distributeur (RPM)	Volume de remplissage (mm)	Hauteur tranche compression (mm)	Hauteur tranche pré compression (mm)	Force compression (KN)	Force pré compression (KN)
1 ^{er} lot							
2 ^{ème} lot							
3 ^{ème} lot							

IPC : poids individuel / poids moyen/ Friabilité/ Délitement/ Dureté/ Epaisseur

Le rendement et la réconciliation pour chaque lot sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XIX: le rendement et la réconciliation pour chaque lot (cas Glucophage)

N° LOT	Masse nette du grain après prélèvements (Kg)	Masse nette des comprimés obtenus (Kg)	Rendement (%)	Normes [97-103]%
1				
2				
3				

Les résultats de la compression sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XX: tableau récapitulatif des résultats de la compression (cas Glucophage)

détermination	Normes	Résultats								
		01 ^{er} LOT			02 ^{ème} LOT			03 ^{ème} LOT		
		D	M	F	D	M	F	D	M	F
Description										
Masse moyenne										
Uniformité de masse T1= poids moyen calculé +/- 5% T2= poids moyen calculé +/- 10%										
Désagrégation										
Dosage de la metformine										
Statuts										

D : Début

M : Milieu

F : Fin

4.3.6 Pelliculage :

Cette étape a été effectuée sur une **turbine de pelliculage O'HARA FAST COAT 60**.

Cette étape a pour but de :

- Protéger le noyau ;
- masquer le gout désagréable.

Les paramètres critiques sont décrits sur les tableaux suivants :

4.3.6.1 Solution de pelliculage :

Tableau XXI:les paramètres critiques de la préparation de la solution de pelliculage

composants	Quantité (Kg)	LOT	Vitesse (tr/min)	Durée du mélange (min)	Vitesse (tr /min)	Durée du mélange (h)	Durée de repos (h)
Eau purifiée		01					
		02					
HPMC		03					

La solution de pelliculage doit être au repos jusqu'à disparition complète de la mousse (durée 2h)

A la fin du temps de repos, la solution de pelliculage doit être claire et limpide.

4.3.6.2 Pelliculage :

Tableau XXII: paramètres critiques du pelliculage (cas Glucophage)

Fract ion	Préchau ffrage	Chauffage			Pulvérisation			Séchage			Refroidisse ment		Quan tité du talc (g)
		T° air de sortie (°C)	T° air sor tie (°C)	Dur ée (min)	Débit pulvéris ation (ml/mn)	Vites se turbi ne (tr/ min)	Pression d'atomis ation (Pa)	Pression d'angle pulvéris ation (Pa)	T° air sor tie (°C)	T° air entr ée (°C)	Dur ée (min)	T° air de sorti e (°C)	
1 ^{er}													
2 ^{ème}													
3 ^{ème}													
4 ^{ème}													

- Pour les étapes (préchauffage / chauffage/ pulvérisation) la T° Entrée d'air= 60°C.
- Durant toutes les étapes du pelliculage, le débit d'air d'entrée= 5500 m3/h.

4.3.7 Conclusion des essais :

Lors de ces essais, ont été mis en évidence :

- Les paramètres susceptibles d'influencer la qualité du produit au cours des différentes étapes de sa fabrication.
- Le contrôle et l'évaluation de ces différents paramètres du mélange, par rapport aux équipements et vitesses de rotation, déterminé dans le protocole de validation.

Aucune difficulté, collage, clivage, grippage ou utilisation de la machine à comprimé dans des conditions maximales n'a été signalée. Et les contrôles de pharmacotechnie et analytique suivants ont été contrôlés conformes :

- Rendement de la compression
- Masse moyenne
- Uniformité de masse
- Dureté
- Friabilité
- Délitement
- Aspect
- Identification
- Dissolution
- Teneur en principe actif.

Vu que les résultats des différents tests réalisés sur les 3 lots d'essais sont satisfaisants, les recommandations suivantes sont à prendre en charge lors du lancement des lots de validations :

- Respecter les données du protocole de validation en appliquant les déviations réalisées au cours de ces trois lots de validation.

- Respecter les paramètres définis à chaque étape de la fabrication.

En respectant ces recommandations, il est donc possible de conclure que le procédé de fabrication de la spécialité Glucophage IR 850 mg comprimé pelliculés est **validé** pour les paramètres fixés pour chaque étape, comme décrit dans les sections précédentes.

Toutes les analyses effectuées au niveau de laboratoire de contrôle qualité sont **conformes** aux spécifications.

Les essais (en cours de fabrication et sur le produit fini) sont les critères d'évaluation des principales variables de contrôle.

Tableau XXIII: tableau récapitulatif des variables de contrôle et attribues qualité

Etape du procédé	Variable de contrôle	Attribut qualité
Granulation humide	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration du liant - Quantité de la solution liante - Taux d'ajout de la solution liante - Temps du mélange - Point final de granulation 	
Séchage	<ul style="list-style-type: none"> - Température d'entrée et de sortie - Débit d'air - Uniformité de l'humidité - Capacité de l'équipement 	<ul style="list-style-type: none"> - Humidité résiduelle
Calibration	<ul style="list-style-type: none"> - Taille de tamis - Vitesse du broyeur - Vitesse d'alimentation 	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution de la taille des particules de granulation
Mélange	<ul style="list-style-type: none"> - Technique de mélange - Vitesse de mélange - Temps de mélange 	<ul style="list-style-type: none"> - Homogénéité du mélange
Compression	<ul style="list-style-type: none"> - Forme, taille et concavité de l'équipement - Vitesse de compression - Force de compression/éjection 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect - Masse moyenne - Masse individuelle - Dureté - Friabilité - Epaisseur - Délitement
Pelliculage	<ul style="list-style-type: none"> - Charge de la coucheuse - Vitesse de la cuvette - Taux de pulvérisation - Flux des comprimés - Température d'entrée, de sortie et débit d'air - Concentration et viscosité de la solution d'enrobage - Poids de l'enrobage 	<ul style="list-style-type: none"> - Masse moyenne - Délitement - Apparence

5 Documentations :

A l'issue de toutes la validation nécessaire que ce soit du procédé de fabrication ou de contrôle et après la mise en place du système de gestion de risque, un dossier comportant toutes les données analytiques issus de ce processus sera finalisé, ce dossier servira de base d'information pour la synthèse du dossier sous format CTD en vue de l'obtention des approbations règlementaires nécessaire pour sa mise sur le marché.

Les documents qui constituent principalement le dossier de la demande d'AMM :

- ❖ Rapport du transfert analytique.
- ❖ Rapport du transfert du procédé de fabrication.
- ❖ Rapport de validation des méthodes analytiques.
- ❖ Rapport de validation du procédé de fabrication.
- ❖ Certificat d'analyse des matières premières.
- ❖ Certificat d'analyse du produit fini.
- ❖ Dossier de lot.
- ❖ Plus un dossier Technique fourni par Merck.

Discussion et Recommandations

De tous ce que nous venons de décrire dans la partie théorique de la validation des médicaments forme solide aux principes et exigences en matière de transfert de technologie, notre travail de pratique à l'unité de production NOVAPHARM, nous montre clairement que l'UE « Merck » a exécuté un Transfert de technologie selon les recommandations internationales notamment celle de l'Organisation Mondiale de Santé dans son annexe 7, mais aussi les recommandations des Bonnes Pratiques de Fabrications, et cela toute en assurant leur part de responsabilité en ayant un système de gestion de risque impliquant les deux parties dans la prise de la décision chose introuvable aujourd'hui dans d'autres unités de production principalement celle qui cherche le transfert de technologie à moindre couts en achetons des dossiers de médicaments avec peu de considérations voir absence totale de système de gestion de risque ou toute autre garantie du fournisseur de technologie à long- court termes, ce qui délivre le fabricant nationale à l'inconnue face aux et problématiques qui va rencontrer et les bonnes décisions à prendre.

De ce qui précédé découlent certaines recommandations d'ordre organisationnel et réglementaire tels que :

- Les autorités en Algérie doivent adopter officiellement un cadre réglementaire claire concernant les transferts de technologie en Industrie Pharmaceutique.
- Des recommandations sur les modalités des transferts de technologie doivent être adoptées, nous proposons les directives de l'OMS annexe VII.
- Un travail de fond doit être inities sur les Bonnes Pratiques de Fabrication existantes afin de cadrer la validation des procédés de fabrication et inclure un système d'Assurance qualité obligatoire au sein des entreprise contrôlable via des Audits externes.
- Un système d'approbation préalable des opérations de transferts de technologie permettra le renforcement de l'accompagnement et la sécurisation du développement de l'industrie pharmaceutique locale.
- Un système de contrôle post approbation du transfert doit aussi existé afin de s'assurer du respect des conditions contractuelles.

Une réglementation sur l'usage du Trade marks doit être adoptée afin de protéger le fabricant local.

Conclusion

La validation des procédés est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car elle garantit la qualité du produit fabriqué, et intervient tout au long de la chaîne de production du médicament.

Dans le cadre de cette recherche, nous avons étudié la validation des procédés de fabrication d'un médicament issu d'un transfert de technologie. Sur le plan théorique, nous avons établi une revue qui permet de décrire en générale un plan standard de validation des procédés de fabrication ainsi de présenter le concept de partenariat dans l'industrie pharmaceutique ou autrement dit le transfert de technologie. Sur le plan pratique, nous nous sommes intéressés à toutes les procédures du transfert de technologie réalisé par NOVAPHARM-MERCK et plus particulièrement la partie validation du procédé de fabrication.

L'impact du transfert de technologie sur l'organisation et la gestion du processus n'est que positive et ne peut qu'améliorer le système assurance qualité de nos producteurs locaux notamment par l'instauration d'un système de gestion de risque très important pour l'aide à la décision.

Bibliographie

Ouvrages :

- **Bertholom C., Le Ray A.M., Olivier E., Merle C.** Critères de choix des solvants injectables non aqueux miscibles à l'eau. STP Pharma, 2010.
- **B.FORMAN, C.GOURDON**, Dictionnaire Qualité.
- **Brunson E., Price J.C., Weller P.J.** Handbook of pharmaceutical excipients, 3eme ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 2003.
- **Chast F, Chopineau J.**, Guide pratique des solutions injectables TPH-Perfuverre, Paris, 1995.
- **DENINE Rachid**, Cours de pharmacie galénique : office des publications universitaires, 09/2014
- Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. (January 2011) Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Revision 1
- **Hubert Drouvo, Gérard Verna**, les politiques de développement technologique, partie i. Composantes et limites des modes traditionnels de transfert de technologie, chapitres ii. Le concept de transfert de technologie, éditions de l'IHEAL, 2014.
- ISPE, Good practice guide, technology transfer, 2003
- **LE HIR Alan, CHAUMEIL Jean Claude, BROSSARD Denis**, Abrégés pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, ELSEVIER-MAISON ,9eme édition, France ,2009
- **Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie-Ange DALMASSO**, Cahiers du préparateur en pharmacie : pharmacie galénique B.P (03.2013) 3^{ème} édition
- **P.Wehrlé**. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2007)
- **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical Process Validation, An international third edition, Revised and expanded, New york.
- **STEVEN A. OSTROVE**, How to Validate a Pharmaceutical Process

Articles :

- **Allison Lynch**, Quality Control ProcessFlowchart, 14 novembre 2019, <https://www.edrawsoft.com/quality-control-flowchart.html>, consulté le 08/02/2020.
- Annexe7 Lignes directrices de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication pharmaceutique, 2011
- **ANSM**, Guide des bonnes pratiques de fabrication.
- **Article 208,209 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46**,16 Dhou El Kaâda 1439, 29 juillet 2018.
- **Articles 224, 225 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°46**, 16 Dhou El Kaada 1439, 29 juillet 2018
- Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation
- **CNUCED/OMC**, Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000, CCI, Genève, 1996
- **Conseil de la concurrence**, Etude sectorielle sur la concurrentiabilité du marché des médicaments à usage humain en Algérie, 2015.
- Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a5>, consulté le 07/02/2020.
- **Eurachem**. Guidance document no. 1/WELAC guidance document no. WGD 2: Accreditation for Chemical Laboratories: Guidance on the Interpretation of the EN 45000 Series of Standards and ISO/IEC Guide 25 (1993); available from the Eurachem Secretariat, PO Box 46, Teddington, Middlesex, TW11 ONH, UK.
- **FARGEOT Catherine** MEDICAMENTS ORPHELINS : DE LA VISÉE ETHIQUE A LA REALISATION PRATIQUE 1994
- GAMP Guide for Validation of Automated Systems, Ed. 4, ISPE 2001.
- GAMP 5 A Risk-Based Approach to CompliantGxPComputerizedSystems, ISPE, 2008.
- **General Principles of Software Validation**; Final guidance for Industry and FDA Staff, FDA, Jan. 2002. Guidance for Industry Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures _Scope and Application, FDA, Feb. 2003.
- **GracienM**, Le management de la qualité : les principales composantes, 7 janvier 2010, <http://production-management.over-blog.com/article-le-management-de-la-qualite-les-principales-composantes-42475121.html>, consulté le 05/02/2020.
- **Guillemain(Joël)** ; Académie nationale de Pharmacie : Radio pharmaceutiques, 17 Mai 2017
- **International Conference on Harmonization (ICH)** of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology. ICH-Q2A, Geneva (1995); (CPMP/ICH/381/95), Internet: <http://www.fda.gov/cder/guidance/ichq2a.pdf>.
- **ISO/IEC 17025**. International standard: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva, Switzerland (1999).
- **International Conference on Harmonization (ICH)** of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Methodology. ICH-Q2B, Geneva (1996); (CPMP/ICH/281/95), <http://www.nihs.go.jp/drug/validation/q2bwww.html>.
- **JacquesPinel**, Les médicaments de contrefaçons et sous standards : un danger de mort,2016
- **Laëtitia Sarrazin et François Tisseront**, Guide du Transfert de Technologie International,ARITT ,2011

- **Me Véronique COHEN**, Le contrat de communication de savoir-faire.
- **Md. SahabUddin, Abdullah Al Mamun, Md. TanvirKabir, Jinnat RuksanaSetu, Sonia Zaman, Yesmin Begum and Md. Shah Amran**, Journal of advances in medical and pharmaceutical science, Quality control test for ophthalmic pharmaceuticals : Pharmacopeial Standards and Specifications, 2017
- **OMS**, Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), partie 2 : validation, mai 2001.
- **Pharmapproach**, In-Process Quality Control (IPQC) of Pharmaceutical Dosage Forms, 30/08/2019 <https://www.pharmapproach.com/in-process-quality-control-ipqc-pharmaceutical-dosage-forms/>, consulté le 08/02/2020.
- **Rapport ANSM**, Les médicaments génériques : des médicaments à part entière, Décembre 2012
- **Sagar Kishor Savale**, In Process Quality Control Tests (IPQC) for Pharmaceutical Products, October 2018.
- **SOPHIE Martin, Dénombrement Bactérien, Risques de Contamination** : Les zones à atmosphère contrôlée. Hygiène en laboratoire. 08 déc.2017.
- **U.S. Food and Drug Administration**. Guidance: Bioanalytical Methods Validation for Human Studies(2001); <http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fn1.pdf>.
- **U.S. Food and Drug Administration**. Industry Draft Guidance Analytical Procedures and Methods Validation Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (Aug. 2000).
- **U.S. Food and Drug Administration**. Technical Review Guide: Validation of Chromatographic Methods. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research(CDER) (1993).
- **U.S. Environmental Protection Agency**. Guidance for Methods Development and Methods Validation for the Resource Conservation and Recovery Act(RCRA) Program. Washington, DC (1995).
- **ZERRAD Jawad**, le transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique ; salon Maghreb pharma expo, 17 septembre 2018.

Sites web :

- **Agence européenne de médicament**, <https://www.ema.europa.eu/>, consulté le 17/01/2020.
- **Agence Nationale du Sang**. <http://www.ans.dz/index.php/fr/ans/presentation/histoire>, consulté le 24/01/2020.
- **ANSM**,[https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0), consulté le 20/01/2020.
- **CEN**. <https://www.cen.eu/about/Pages/default.aspx>, consulté le 23/01/2020.
- **Certification QSE**, Certification-qse.com
- **FDA**, <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms>, 2017, consulté le 17/01/2020.
- **Gazette labo** (Juillet 2007 - n°11), <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11Inccp.htm>, consulté le 24/01/2020.
- **Institut international de recherche anti-contrefaçon du médicament**, <http://www.iracm.com/>, consulté le 17/01/2020.
- **Institut Pasteur d'Algérie**, <https://www.pasteur.dz/fr/presentation/historique>, consulté le 24/01/2020.
- **ISO**, <https://www.iso.org/fr/member/1738.html>, consulté le 23/01/2020.
- **LabCompliance**, www.labcompliance.com
- **LNCPP**, <http://www.lncpp.dz/>, consulté le 23/01/2020.
- **Organisation mondiale de la santé [Site Web]** https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/, 2000, consulté le 20/01/2020.
- **USP** <https://www.usp.org/200-anniversary/usp-building-trust-for-200-years>, consulté le 30/01/2020.
- **VIDAL**, <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id13307.htm#medicaments,fevrier2020>, consulté le 02/03/2020.
- **WHO**,https://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/, consulté le 05/02/2020.

Résumé

La démarche de fabrication d'un médicament issu d'un transfert de technologie est un long processus qui comporte plusieurs étapes, extrêmement réglementé où le contrôle qualité et le respect des Bonnes pratiques de fabrication sont cruciaux. D'où l'obligation de valider les procédés de fabrication car cela va permettre de reproduire la qualité du médicament sujet de transfert. Chaque étape du procédé va être contrôlée afin de s'assurer que le produit fini possèdera toutes les caractéristiques requises et cela selon un protocole bien précis et une étroite collaboration entre les différents services; dans ce travail nous avons étudiés la démarche de validation du procédé de fabrication du Glucophage adopté dans le cadre d'une joint-venture entre NOVAPHARM et MERCK, ce qui nous a démontré l'impact organisationnel et réglementaire qu'un transfert de technologie peut avoir sur l'unité réceptrice.

Mots Clés : comprimé, princeps, contrôle qualité, assurance qualité, industrie pharmaceutique, validation, procédé de fabrication, transfert de technologie.

Abstract

The drug manufacturing process resulting from a technology transfer is a long process that includes several stages, highly regulated where quality control and compliance with Good Manufacturing Practices are crucial. Hence the obligation to validate the manufacturing procedures because this will allow the reproduction of quality of the drug subject to be transferred. Each step of the process will be controlled in order to ensure that the finished product will have all the required characteristics and that according to a very precise protocol and a close collaboration between the different services; in this work we studied the process of validation of the manufacturing process of Glucophage adopted as part of a joint venture between NOVAPHARM and MERCK, which demonstrated to us the organizational and regulatory impact that a technology transfer can have on the receiving unit.

Keywords: tablet, princeps, quality control, quality assurance, pharmaceutical industry, validation, manufacturing process, technology transfer.