

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida 1

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle



MÉMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Thème

Validation d'un procédé de fabrication

du Comprimé de Furozal® 40mg

Réalisé par :

Dardachi Ayèche

Encadrante universitaire :

M^{me} AÏT MESBAH Z .

Encadrante de stage :

M^{me} Bouchendouka Houria .

Année universitaire 2021 / 2022

Remerciements

Après avoir remercié Dieu le Tout Puissant et le Miséricordieux de m'avoir aidé à réaliser ce travail, je tiens à remercier vivement tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé à la rédaction ce document.

Il s'agit plus particulièrement de mon encadrante **M^{me} AÏT MESBAH Z.**, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'encadrer et de diriger ce travail, pour son suivi et pour son énorme soutien, qu'elle n'a cessé de me prodiguer tout au long de la période du projet, pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les professeurs qui m'ont enseigné et qui par leurs compétences m'ont soutenu dans la poursuite de mes études

Mon sincère reconnaissance et remerciement à **M^{me} BOUCHENDOUKA Houria** responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité qui m'a suivi et guidé durant mon stage au sein de l'entreprise. J'adresse mes remerciements à tout le personnel de la société pour son aide et les conseils qu'il m'a prodigué avec une disponibilité jamais démentie tout au long de mon stage.

Dédicaces

Enfin, me voici à la fin du cursus de mes études supérieures grâce au bon Dieu le tout puissant et miséricordieux et à mes parents.

A ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, je vous dédie ce travail et je vous remercie de votre soutien permanent, de vos instructions précieuses, de vos encouragements, de votre motivation et de vos sacrifices. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez portée, sans vous rien n'aurait été pareil. Vous avez la plus grande part dans ma réussite. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler, Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

À ma tante **Akila** qui m'a accompagné et soutenu, je te souhaite longue vie pleine de bonheur et prospérité.

Je dédie aussi ce mémoire :

A mon père « **Belkacem** » qui m'a aidé à réaliser et rédiger ce mémoire.

A ma très chère mère « **SoualiliNedjma** » qui a tous sacrifié pour moi, qui m'a comblé de son amour et qui m'a toujours soutenu et conseillé, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mon éternelle gratitude.

A mon frère « **MohamedSalah** » qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire, trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements et de ma profonde gratitude.

A mes sœurs **Fatima Zohra**, et **Maysoun** pour votre amour et votre soutien, je ne pourrais vous remercier assez, d'être à mes côtés.

A mon cher cousin **Amine** qui a souffert avec moi et qui n'a jamais cessé de me soutenir

Résumé :

Le médicament est l'un des produits les plus sécurisés et les plus contrôlés dans le domaine industriel où la réglementation est toujours plus exigeante. L'industrie pharmaceutique applique rigoureusement les règles et les procédures qui régissent le processus de fabrication après avoir été validé. La validation des procédés de fabrication est une étape cruciale dans la vie des médicaments, son but est de fournir de manière reproductible des produits ayant la qualité exigée.

L'objectif du présent travail est de mener une validation du procédé de fabrication du comprimé de Furozal® 40 mg produit par SAIDAL afin de prouver la reproductivité et la fiabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament en se basant sur des textes officiels.

Les résultats des études statistiques réalisées permettent d'assurer que le procédé est sous contrôle et produit de façon continue des médicaments de la qualité requise.

Le procédé de fabrication de Furozal® 40 mg est considéré comme étant validé car les résultats obtenus sur 3 lots de taille industrielle sont reproductibles et conformes aux spécifications.

Mots clés : validation, revalidation, qualification, réglementation, fabrication, procédé, qualité,

Summary:

The drug is one of the most secure and controlled products in the industrial sector where regulations are ever more demanding. The pharmaceutical industry strictly enforces rules and procedures that govern the manufacturing process after it has been validated..The validation of manufacturing processes is a crucial step in the life of drugs, its aim is to provide products with the required quality in a reproducible manner.

The objective of this work is to carry out a validation of the manufacturing process of the Furozal® 40 mg tablet. produced by SAIDAL in order to prove the reproducibility and reliability of the process and to confirm the acceptability of the drug based on official text.

The results of statistics studies carried out ensure that the process is under control and continuously produces drugs of the required quality.

The Furozal® 40 mg manufacturing process is considered validated because the results obtained on 3 industrial-size batches are reproducible and meet specifications.

Key words: validation, revalidation, qualification, regulations, manufacturing, process, quality,

ملخص

الدواء هو واحد من أكثر المنتجات أماناً ومراقبة في القطاع الصناعي للأدوية. حيث تتطلب اللوائح أكثر من أي وقت مضى. تفرض صناعة المستحضرات الصيدلانية بشكل صارم القواعد والإجراءات التي تحكم عملية التصنيع بعد التحقق من صحتها .. يعتبر التحقق من صحة عمليات التصنيع خطوة حاسمة في عمر الأدوية ، وهدفها هو توفير المنتجات بالجودة المطلوبة بطريقة قابلة للتكرار.

الهدف من هذا العمل هو إجراء التحقق من صحة عملية تصنيع قرص فوروزال 40 مجم. التي تنتجها صيدال من أجل إثبات قابلية التكاثر وموثوقية العملية وتأكيد مقبولية الدواء بناءً على النص الرسمي

.تضمن نتائج الدراسات الإحصائية التي تم إجراؤها أن العملية تحت السيطرة وتنتج باستمرار أدوية بالجودة المطلوبة

مصدقة لأن النتائج التي تم الحصول عليها على 3 دفعات بالحجم الصناعي قابلة Furozal® 40 mg تعتبر عملية تصنيع للتكرار وتفي بالمواصفات

الكلمات الأساسية: التحقق من الصحة ، إعادة التحقق، التأهيل، التنظيم، التصنيع ، العملية ، الجودة

Table des matières

Dédicace

RESUME

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Glossaire

Introduction1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1 : CONCEPT DE VALIDATION

I. DEFINITION :4

II. HISTORIQUE :4

III. INTERETS :6

IV. PHASES DE VALIDATION6

V. TYPES DE VALIDATION7

V.1. Validation prospective :7

V.2. Validation concomitante8

V.3. La validation rétrospective9

VI. LA REVALIDATION :10

VI.1. Revalidation périodique :11

VI.2. Revalidation après changement :11

VII. DOMAINES DE LA VALIDATION11

VII.1. Validation des locaux et des équipements : Qualification11

VII.1.1. Principes généraux11

VII.1.2. Étapes du processus de qualification12

VII.2. Validation des méthodes d'analyse14

VII.3. Validation des systèmes informatisés14

VII.4. Validation des matières premières14

VII.5. Validation de la durée de stockage16

VII.6. Validation des méthodes de prélèvement16

CHAPITRE 2 : CONTEXTE REGLEMENTAIRE

I. DONNEES GENERALES : 18

II. GMP EUROPEENNES18

II.1. Guide BPF - Chapitre 5 : Production	19
II.2. Guide BPF - Annexe 15 : Qualification et Validation	19
III. GMP AMERICAINES	20
IV. ICH	20
V. Réglementation Algérienne	21
VI. AGENCE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES (ANPP - ALGERIE)	21
CHAPITRE 3 : LA FORME COMPRIMEE	
I. GENERALITES SUR LA VOIE ORALE :	24
II. DEFINITION DES COMPRIMES	24
III. HISTORIQUE :	25.
IV. TYPES DE COMPRIMES :	26
IV.1. Comprimés enrobés :	26
IV.2. Comprimésnon-enrobés :	27
IV.3. Comprimés solubles :	27
IV.4. Comprimés dispersibles :	27
IV.5. Comprimés gastro-résistants :	27
IV.6. Comprimés effervescents :	27
IV.7. Comprimés à libération modifiée:	27
V. FABRICATION DES COMPRIMES PHARMACEUTIQUES	28
V.1. La granulation :	28
V.2. La compression directe :	28
VI. EXCIPIENTS POUR COMPRIMES :	29
ETUDE PRATIQUE	
I. PROBLEMATIQUE	32
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	32
III. PRESENTATION DE L'ORGANISME D'ACCUEIL : GROUPE SAIDAL	32
III.1. Historique du groupe SAIDAL :	33
III.2. Organisation du groupe SAIDAL :	33
III.3.LES FILIALES ET LES PARTICIPATIONS :	35
IV. MATERIEL ET METHODE	36
IV.1. Matériel :	36
IV.1.1. Equipements et instruments	36
IV.1.2. Matières premières et articles de conditionnement	39

IV.1.3. Conditions environnementales de stockage et de fabrication	40
IV.1.4. Documentation support :	41
IV.2. Méthodologie de validation	42
IV.2.1. Prérequis à la validation	42
IV.2.2. Développement de la formule : Furozal® 40mg	42
IV.2.3. Etude du procédé de fabrication :	43
IV.2.4. Elaboration du plan de validation	49
IV.2.5. Contrôle des variables du procédé	57
IV.2.6. Etude de stabilité	62
V. RESULTATS	64
V.1. Fiche de vide de ligne, pesée et fabrication	64
V.2. Nettoyage des locaux et des équipements	64
V.3. Contrôle des produits intermédiaires.....	65
V.4. Contrôle du produit fini :	67
V.5. Application de la MSP (Maitrise Statistique des Procédés) sur les résultats du contrôle de la masse moyenne des 3 lots de validation	68
V.5.1. Formule de calcul de la moyenne et l'écart type :	68
VI. DISCUSSION :	69
CONCLUSION :	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71

Liste des tableaux

Tableau 01 : Avantages et limites de la compression directe

Tableau 02 : Matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication des comprimés de Furozal®

Tableau 03 : Paramètres critiques et leur impact sur la qualité du produit (Furozal® 40mg)

Tableau 04 : Paramètres à valider lors de la préparation de la solution liante

Tableau 05 : Paramètres à valider lors du mélange des poudres

Tableau 06 : Paramètres à valider lors des opérations de mouillage et de granulation

Tableau 07 : Paramètres à valider lors du séchage

Tableau 08 : Paramètres à valider lors du calibrage humide

Tableau 09 : Paramètres à valider lors du séchage du grain

Tableau 10 : Paramètres à valider lors du calibrage sec

Tableau 11 : Paramètres à valider lors du mélange externe

Tableau 12 : Paramètres à valider lors de la compression

Tableau 13 : Paramètres à valider lors de Conditionnement primaire

Tableau 14 : Paramètres à valider lors de Conditionnement secondaire

Tableau 15 : Paramètres à valider lors de Conditionnement tertiaire

Tableau 16 : Déroulement d'une étude de stabilité

Tableau 17 : Résultats de vide de ligne, pesée/ fabrication

Tableau 18 : Résultats du nettoyage des locaux et des équipements

Tableau 19 : Résultats des contrôles du grain

Tableau 20 : Résultats des contrôles en cours de compression

Tableau 21 : Résultats des contrôles en cours du conditionnement

Tableau 22 : Résultats des contrôles du produit fini

Tableau 23 : Résultats de la masse moyenne sur les 3 lots de validation

Liste des figures

Figure 01: Les étapes de qualification des équipements

Figure 02 : Balance de précision

Figure 03 : Tamis vibrant **Figure 04 :** Mélangeur granulateur

Figure 05 : Calibreur

Figure 06 : Presse à comprimés rotative Kilian

Figure 07 : Blistéreuse

Figure 08 : Encartonneuse

Figure 09 : Vigneteuse

Figure 10 : Encaisseuse

Figure 11 : Agitateur

Figure 12 : Duromètre

Figure 13 : Friabilimètre

Figure 14 : Spectrophotomètre

Figure 15 : Appareil de dissolution

Figure 16 : Appareil de délitement

Figure 17 : HPLC

Figure 18 : Diagramme du procédé de fabrication

Figure 19 : Logigramme de conditionnement

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANPP : Agence National des Produits Pharmaceutiques

AQ : Assurance Qualité

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

DDF : Date De Fabrication

DE : Décision d'Enregistrement

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie viable Totaux

DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales

DP : Date de Péréemption

EFTA : European Free Trade Association

EPE : Entreprise Publique Economique

EU : Union Européenne

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices (Bonnes Pratique de Fabrication)

ICH : International Conference on Harmonisation (Conférence Internationale d'Harmonisation)

IPC : Contrôle In Process

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

LAF : Lit d'air fluidisé

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

MM : Masse Moyenne

MP : Matières Premières

MSP : Maîtrise Statique des Procédés

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PA : Principe actif

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

PF: ProduitFini

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme

PVC : Chlorure de Polyvinyle

PVDC : Chlorure de Polyvinylidène

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RSD : Ecart-type-relatif

VMP : Validation master plan (Plan maitre de validation)

Glossaire

Article de conditionnement : tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité : c'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments. Actuellement la validation de procédé de fabrication est bien acceptée comme une partie de l'assurance de la qualité.

Bin : mot anglais utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour désigner un conteneur en acier inoxydable des formes sèches

Bonnes Pratique de Fabrication : les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent l'un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Conditionnement primaire : tout récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct.

Conditionnement secondaire : tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire en vue de devenir un produit fini.

Conditionnement : toutes les opérations que doit subir un produit vrac.

Contrôle de la qualité : le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Contrôle en cours de fabrication : il s'agit de vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Critères d'acceptation : les critères d'acceptation représentent un ensemble de conditions (numériques ou autre mesure) adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles

Dossier de lot : ensemble de documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

Fabrication : toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés

Lot : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Matière première : terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Médicament : forme pharmaceutique dans son conditionnement définitif pour la mise sur le marché.

Numéro de lot : combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Paramètres critiques d'un procédé : ce sont des paramètres susceptibles d'influer sur la qualité du produit fini. Ils sont identifiés à la lumière d'observations antérieures (phase de développement du médicament), ou de considérations théoriques, et confirmés éventuellement par la réalisation de lots essais avant le lancement de la validation

Procédure : description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production : toutes les opérations mises en œuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Produit fini : médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire : produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit vrac : produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Protocole de validation : plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires

critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation et les résultats acceptables pour les contrôles.

Qualification : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Qualité : aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences (ICH Q9).

Introduction

Au sein de l'industrie pharmaceutique, le département de production assure la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques. Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, ces derniers doivent être testés sur leur identité, pureté, qualité, dosage et stabilité. Il est donc nécessaire de mettre en place un système d'assurance qualité adéquat pour répondre aux exigences des autorités de la santé et aux besoins des patients. La validation est l'un des principaux outils d'assurance qualité pour démontrer la maîtrise et le contrôle de tous les aspects critiques des opérations de fabrication. C'est pourquoi elle représente une démarche garantissant la qualité du médicament qui permet une nette réduction des coûts de production et de contrôle.

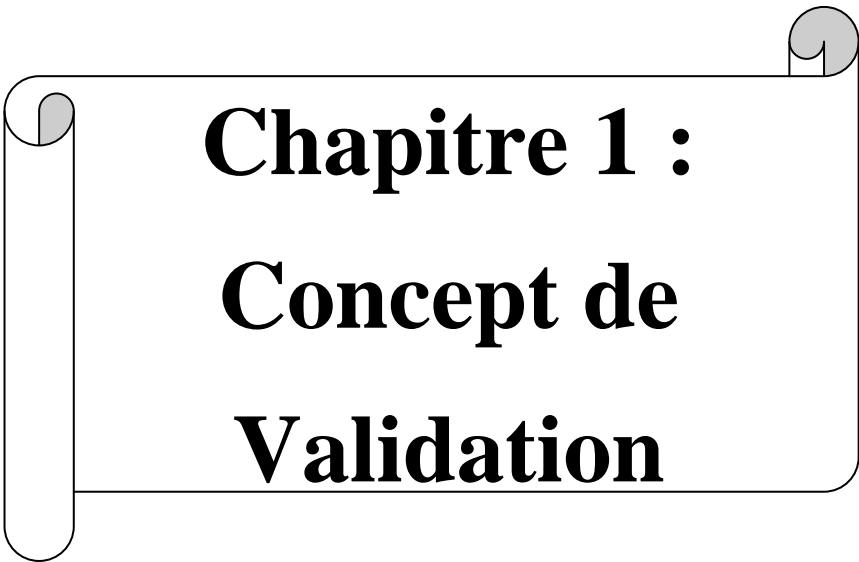
La validation est l'expression complète d'une séquence d'activités visant à démontrer et à documenter qu'un médicament est fabriqué par des procédés contrôlés qui répondent à des spécifications préalables. Elle est réalisée sur la base de principes scientifiques afin d'assurer la conformité du médicament.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail mené est présenté en deux parties, une partie théorique traitant le concept de la validation au sein de l'industrie pharmaceutique ainsi que le contexte réglementaire et les référentiels qui lui sont liés.

La seconde partie abordera plus particulièrement la validation prospective du procédé de fabrication, avec une étude de cas pratique portant sur la principale forme orale solide qu'est le comprimé.



Partie
Théorique



Chapitre 1 : **Concept de** **Validation**

I. Définition :

La validation, dans son terme général, est « l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de 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»(1).

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

Le mot validation signifie « prouver l'efficacité ou évaluer la validité ». Il ne faut pas confondre « validation » avec « qualification » : on valide une méthode, une manière, une démarche ou un procédé, par contre, on qualifie un équipement, une installation ou un outil de production. Les deux démarches sont complémentaires et visent à garantir que les opérations de production libèrent un produit répondant aux critères de qualité, d'efficacité et d'innocuité déposés dans le dossier d'AMM.

La validation fait partie intégrante de l'assurance de la qualité, mais l'utilisation de ce terme dans le contexte de la fabrication soulève souvent des problèmes d'interprétation. Elle implique une étude systématique des systèmes, installations et procédés visant à vérifier s'ils permettent d'obtenir les résultats escomptés de façon constante. Une opération validée est une opération dont on a prouvé avec un degré de confiance élevé qu'elle permettait de fabriquer des lots uniformes répondant aux spécifications établies, et qui a donc été officiellement approuvée à cette fin (2).

II. Historique :

Avant le début des années 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments.

En 1962, les terribles malformations des nouveau-nés constatés en Europe suite à la prise de la thalidomide pendant la grossesse ont donné naissance à l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur américain et procureur) est approuvé par (Klein D.B.) la loi a été signée par le président John F. Kennedy le 10 octobre 1962. L'amendement exige alors que les fabricants de médicaments démontrent l'efficacité et la sécurité de leurs produits, déclarent les effets indésirables à la FDA et diffusent clairement aux médecins les avantages et les risques du médicament.(3)

Ces événements ont mené à l'évaluation des procédés de fabrication, mais cela prenait toujours beaucoup de temps avant que les autorités ne puissent déterminer de sérieuses et évidentes erreurs de production et exiger l'amélioration des procédés.

Les habitudes ont commencé à changer à la fin des années 1960 et au début des années 1970 la FDA s'est focalisée essentiellement sur l'inspection des procédés de fabrication du fait de la mise sur le marché de comprimés fortement dosés et de teneur non uniforme, et suite à la mise au point de procédures de stérilisation insuffisantes(4)

En 1970, TED Bayers et BERD Loftus ont présenté un document dédié à résoudre les problèmes de stérilisation terminale des produits parentéraux. Ce document fut la première initiative de l'action de validation.(5)

Beaucoup de discours indiquant le besoin d'une validation de procédé ont été faits par les autorités et l'expression « procédé de fabrication validé » a finalement été définie dans le Programme de conformité d'Inspections de Processus de Médicament (DrugProcessInspectionsComplianceProgram) en 1978 (Helle M., 2003).

Quelques années plus tard, une directive sur les principes généraux de validation de procédés était écrite pour les industries pharmaceutiques et vétérinaires (U.S. Food and Drug Administration, 1987) et des inspections complètes de procédés ont commencé d'être appliquées régulièrement par la FDA grâce à cette directive qui a été récemment mise à jour (U.S. FDA,2011)(3, 5)

En 1989, la première édition du Guide Européen GMP a eu lieu. Ce guide a remplacé toutes les directives nationales dans l'Union Européenne.

En 2001, L'EMEA a mis au point une directive visant à démontrer et à normaliser les données qui doivent être incluses dans le dossier de mise sur le marché décrivant la validation des procédés de fabrication. Cette directive, intitulée « Note for guidance on process validation », a été révisée en 2010.

En 2011, une nouvelle directive relative à la validation des procédés a vu le jour. Il s'agit de « General Principles and Practices ».

Actuellement, la validation n'est pas seulement exigée par la FDA et US, elle est également imposée par l'OMS, PIC/S, EU et dans d'autres pays tel que l'Algérie, l'Australie, le Canada et le Japon.

L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication pharmaceutique et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées. De nombreux fabricants travaillent sur des stratégies pour réduire le coût de la validation et considèrent la validation dès la conception même du produit et son développement. De nouvelles technologies en développement pour l'analyse à 100 % des

médicaments et d'autres innovations dans l'industrie pharmaceutique peuvent aussi avoir un effet significatif sur les concepts de validation de procédé (U.S. Food and Drug Administration, 2004)(6)

III. Intérêts :

La validation est garante de la qualité du produit pharmaceutique fabriqué. Elle est effectuée en se basant sur des principes scientifiques afin d'assurer la conformité du médicament. La validation présente des avantages potentiels aussi bien pour le patient que pour le fabricant.

► Du point de vue assurance qualité :

- Identification des éléments critiques ayant une influence sur la qualité finale du produit.
- Fournir l'assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinies

► Du point de vue économique :

- Diminution des coûts associés à la surveillance des procédés, d'échantillonnage et des tests.
- Accélération de la libération des lots de produits finis.
- Diminution du temps d'arrêt de production en cas d'accident.
- Augmentation de la productivité et minimisation des rejets.

► Du point de vue optimisation des procédés :

- Moins de plaintes concernant les défaillances liées au processus.
- Enquête plus rapide et plus précise en cas de déviation du procédé.
- Démarrage plus rapide et plus fiable d'un nouvel équipement.
- Facilité de l'intensification des travaux de développement.
- Facilité de la maintenance de l'équipement.
- Sensibilisation accrue des employés aux processus.

► Du point de vue réglementaire :

- Diminution du risque de non-conformité à la réglementation.

IV. Phases de validation

► Phase 1 : Phase de pré-validation

: Avant d'arriver au procédé de fabrication du médicament, il convient de valider tous les "intrants" en amont (**5M**). Il s'agit principalement de :

- Qualifier le **M**atériel à utiliser durant le procédé (locaux, systèmes et équipements).
- Sélectionner les **M**atières (Matière premières, articles de conditionnement).
- Rédiger les procédures (**M**éthodes).
- Former la **M**ain d'œuvre (personnel).
- Maitriser les conditions environnementales (**M**ilieu) dans lesquelles se déroulera la validation du procédé.

Cette phase recouvre :

- Les activités relatives à la recherche et au développement du produit.
- Les études de formulation des lots pilotes.
- Les études de transposition d'échelle.
- L'établissement des conditions de stabilité et de stockage.
- La qualification des équipements et la documentation

► **Phase 2** : Phase de validation du procédé

Une fois les intrants qualifiés, la validation du procédé de fabrication d'un médicament est effectuée selon un protocole prédéfini.

Cette phase vise à établir la preuve documentée que la mise en œuvre d'un procédé aboutit toujours au même résultat (produit conforme dans les limites spécifiées).

► **Phase 3** : Phase de maintien de la validation

Lorsque la validation du procédé est clôturée, il est nécessaire de revoir régulièrement les enregistrements liés au procédé pour vérifier qu'il n'y a pas eu d'écart, de défaillance ou de modification du procédé de production nécessitant une revalidation et que toutes les procédures opérationnelles incluant les procédures de maîtrise de changement ont été respectées

V. Types de validation : il existe trois types de validation

V.1. Validation prospective :

La validation prospective est basée sur une approche scientifique pré-planifiée à l'avance.

Avant la fabrication des lots de validation, les paramètres critiques à respecter sont définis. Ainsi que le plan d'échantillonnage et les résultats attendus sur la base d'arguments scientifiques. 7

De manière générale, on considère que la fabrication de trois lots consécutifs constitue une validation appropriée du procédé. Les trois lots de validation ne seront mis sur le marché qu'après la conclusion réussie de l'exercice de validation(8).

C'est une approche scientifique qui englobe toutes les étapes de la fabrication d'un médicament. à savoir l'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé, l'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage, la constitution de dossiers de lot de fabrication, la définition des spécifications des matières premières, la mise en route de lots de préproduction, du transfert de la technologie de lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale et l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement(9).

Chaque expérience devrait être planifiée et documentée intégralement dans un protocole autorisé.

Ce document comprendra les éléments suivants (58) :

- Une description du processus ;

- Une description de l'expérience ;
- Les détails des équipements et/ou des installations à utiliser (y compris les appareils de mesure et d'enregistrement) ainsi que leur état d'étalonnage ;
- Les variables à surveiller ;
- Les échantillons à prélever : où, quand, comment et combien ;
- Les caractéristiques et/ou les attributs de performance du produit à surveiller, ainsi que les méthodes d'essai ;
- Les limites acceptables ;
- Les horaires ;
- Les responsabilités du personnel ;
- Les détails des méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats, y compris l'analyse statistique.

Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels. Et s'ils sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché (10). Si l'on fabrique des lots de taille réduite, chacun d'entre eux doit avoir au moins un dixième de la taille des lots de production ou compter 100 000 unités, en retenant la plus grande de ces deux possibilités(11).

Les locaux utilisés devraient être désignés dans une autorisation de fabrication et cette autorisation devrait permettre la fabrication du type particulier de produit. Le cas échéant,

le lot doit être formellement certifié par une personne qualifiée avant la publication(12).

Cette forme de validation à l'avance est une preuve de maîtrise des étapes critiques du procédé qui permet de réduire le risque d'erreurs au cours de la production en routine(13).

V.2. Validation concomitante

La validation concomitante est aussi un exercice planifié à l'avance, réalisé sur trois lots consécutifs, reproduisant les mêmes conditions. La différence avec la validation est que les lots utilisés pour la validation du procédé sont libérés au fur et à mesure de leur production. Dès qu'un lot a été produit et contrôlé selon le protocole de validation et qu'il est déclaré conforme, il est mis sur le marché, sans attendre la clôture de l'exercice de validation sur les trois lots(8).

La validation concomitante est basée sur des données collectées lors de l'exécution réelle d'un processus déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de validation sont collectées sur plusieurs exécutions du processus et évaluées pour valider le

processus. Un protocole doit être rédigé pour définir les informations à collecter et à évaluer. Cette méthode peut convenir aux fabricants installés depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication (ex : changement de dose d'un produit précédemment validé) (11).

C'est une approche moins préconisée car elle présente comme inconvénients(8) :

- Le risque de devoir modifier les paramètres du procédé ou les spécifications en cours de validation (hétérogénéité de l'exercice).
- Le risque de remettre en question la qualité des lots de validation mis sur le marché si un problème est rencontré lors de la validation (risque de rappel de lot).

La validation concomitante peut être utilisée dans certaines circonstances lorsque :

- Des données de validation similaires sont déjà disponibles (ex. autre site de fabrication, produit de formule homothétique déjà validé, validation rétrospective réalisée sur le même procédé).
- Le nombre de lots fabriqués est limité (ex. médicaments orphelins).

Les exigences en matière de documentation sont les mêmes que celles spécifiées pour la validation prospective. Les essais à effectuer en cours d'exécution et sur le produit fini seront spécifiés dans des protocoles approuvés. Les protocoles et les rapports complets devraient être revus et approuvés avant que le produit ne soit vendu ou fourni(12).

V.3. La validation rétrospective

La validation rétrospective se fait à posteriori, sur un procédé qui n'a jamais été validé auparavant et qui a servi à fabriquer des lots déjà mis sur le marché. Il s'agit d'une approche de «régularisation» qui n'est pas acceptable pour les produits lancés récemment. Elle n'est acceptable que pour les procédés bien établis (procédé toujours réalisé de la même manière pour de nombreux lots, sur lequel il n'y a pas eu de changement que ce soit dans la composition du produit, dans les procédures de fabrication ou dans les équipements utilisés)(8).

Elle se base sur la collecte de données historiques, à partir des lots de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des analyses de tendances et des résultats de stabilité. Les données d'au moins dix lots consécutifs doivent généralement être examinées pour évaluer la cohérence du processus. Lorsque les données sur au moins dix lots, ne sont pas disponibles, elles sont considérées comme insuffisantes pour rétrospectivement que le processus est parfaitement maîtriser. Dans de tels cas, l'étude doit être complétée par des données produites lors d'une validation concomitante ou prospective(8)

Ces données obtenues devraient être évaluées par des personnes appropriées et un rapport final de validation récapitulant les résultats et la conclusion appropriée doit être rédigé. Ce rapport devrait

être passé en revue et approuvé par les unités organisationnelles qui ont approuvé le protocole original(1).

Cette forme de validation n'est généralement pas reconnue pour plusieurs raisons : l'absence de protocoles de validation indique habituellement un manque de documentation et les données ne sont consignées que sous la forme accepté/rejeté, empêchant les analyses statistiques. Celles-ci requérant des données numériques. De plus, les analyses rétrospectives ne peuvent être faites que sur un système, un élément du matériel ou un procédé qui n'a jamais été révisé, réparé ou modifié(11). Cependant, elle pourrait être utilisée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats (6).

Les lignes directrices pour la validation prospective ont eu lieu depuis 1983 et les chercheurs ont tendance à considérer la validation rétrospective dans un cadre négatif, car il est prévu que tous les produits sur le marché respectent ces lignes directrices. En conséquence, la validation rétrospective n'est pas aussi courante dans la validation des produits pharmaceutiques telle qu'elle était autrefois (14)

VI. La revalidation :

La revalidation est le renouvellement de la validation en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de Maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit. (15)

elle est essentielle pour maintenir l'état de validé de l'installation, de l'équipement, des processus de fabrication et des systèmes informatiques. Cela devrait être aussi important que l'étalonnage et la maintenance. La revalidation garantit une utilisation cohérente du système, du processus ou de l'équipement. Elle assure que les contrôles de surveillance sont suffisamment sensibles pour identifier les problèmes majeurs ou la dérive dans la qualité et que le processus ou les variations de l'équipement n'ont aucun effet néfaste sur la qualité. Il existe deux catégories principales de revalidation : revalidation périodique revalidation après changement (16).

VI.1. Revalidation périodique :

Dans le cas où aucun changement important n'est apporté aux systèmes, aux processus et aux installations, la validation rétrospective doit être effectuée tous les 3 ans pour s'assurer qu'aucun changement involontaire n'a été apporté et pour prouver que les résultats des procédures de validation précédentes sont toujours valides (17).

VI.2. Revalidation après changement :

Toute modification du processus et / ou du produit, y compris les modifications apportées aux procédures, au matériel, au personnel, etc., devrait être évaluée afin de déterminer les effets de ces changements et la portée de la revalidation envisagée. Une évaluation devrait déterminer si la modification est dans le champ d'application de la méthode. Si tel est le cas, aucune revalidation n'est requise. Si la modification est hors de portée, les paramètres de revalidation doivent être définis(17).

VII. Domaines de la validation

VII.1. Validation des locaux et des équipements : Qualification

VII.1.1. Principes généraux

Les locaux et les équipements utilisés pour la fabrication des médicaments doivent être qualifiés. Lors de la qualification des locaux et des équipements, il est établi que ceux-ci sont adaptés aux opérations prévues. Les décisions concernant l'étendue et la portée de la qualification doivent être fondées sur une évaluation documentée des risques.

La stratégie de qualification des locaux et des équipements doit tenir compte des éléments suivants

-Les zones à atmosphère contrôlée doivent être qualifiées conformément à la norme ISO 14644-1 et requalifiées à des intervalles appropriés. En règle générale, les tests de classification sont programmés chaque année, mais cette fréquence peut être ajustée en fonction de l'évaluation des risques, de l'étendue du système de surveillance et des données conformes aux limites ou aux seuils d'acceptation définis dans le plan de surveillance.

- Si des systèmes informatisés sont utilisés, l'étendue de leur validation doit être basée sur une évaluation de l'impact sur la qualité du produit. Pour les systèmes informatisés assistant les procédés critiques, des dispositions doivent être prises pour garantir la continuité des opérations en cas de panne du système (par exemple, un système manuel ou de substitution).

- Le système de traitement d'air (conformément aux normes ISO 14644-1 et ISO 14644-2) et les locaux sont qualifiés et adaptés pour permettre de contrôler de façon adéquate le risque de contamination par des particules viables et non viables. Tout autre aspect relatif aux locaux et critique au regard des risques spécifiques liés au procédé de fabrication visé doit être qualifié (par exemple, les mesures de confinement en cas d'utilisation de vecteurs viraux répliquatifs).

- Les équipements critiques doivent également être qualifiés(1)

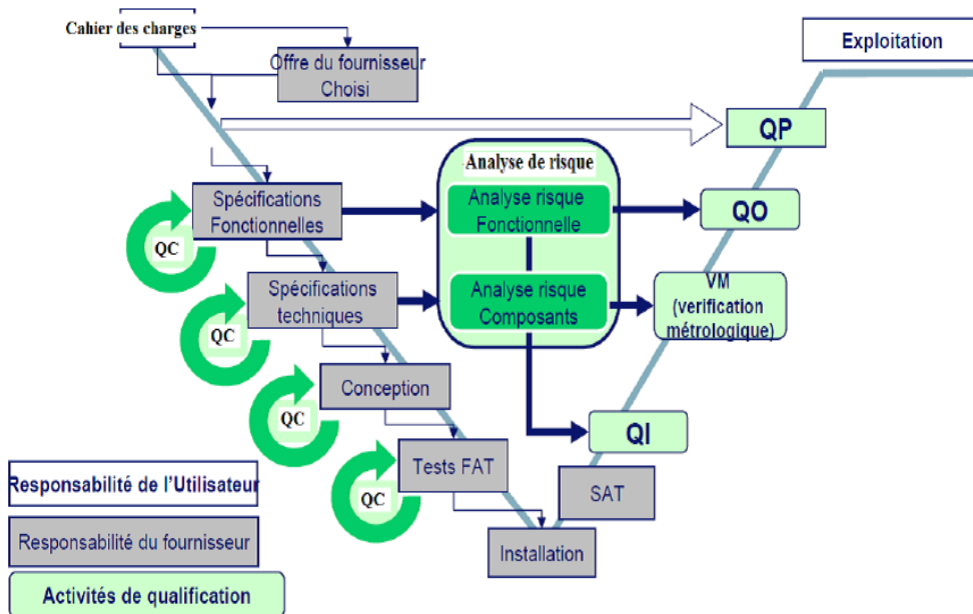


Figure 1: Les étapes de qualification des équipements

VII.1.2. Étapes du processus de qualification

Les étapes de qualification sont successives ; il n'est possible de passer à une prochaine étape que lorsque la précédente soit clôturée et approuvée.

a- La qualification de conception (QC)

La qualification de conception se définit comme : « Fournir une vérification documentée que tous les aspects clés de la conception, de l'approvisionnement et de l'installation respectent l'intention de conception approuvée et que toutes les recommandations des fabricants ont été convenablement prises en considération ».

Elle est plus courante en Europe qu'aux États-Unis. Parfois, cette phase peut ne pas être appelée qualification de conception, mais plutôt « examen de conception » ou « évaluation de la conception » (18).

La QC doit être effectuée lors de l'achat d'un nouvel instrument, ou lorsqu'un dispositif est utilisé pour une nouvelle application précédemment spécifiée (19).

b- La qualification à l'installation (QI)

La qualification d'installation est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant(1)..

Elle est réalisée avant la mise en marche de l'équipement ou système, ou l'exploitation du local. Elle doit être réalisée sur les locaux, systèmes et équipements neufs. Elle peut être refaite lorsque l'équipement subit des modifications. Elle comporte typiquement les éléments suivants :

- Vérification de la conformité des matériaux de construction.
- Vérification de la présence du bâti principal et des pièces annexes.
- Vérification de la présence des instructions opératoires.
- Vérification de la présence des recommandations concernant l'étalonnage et l'entretien.
- Installation des pièces, canalisations et instruments de mesures selon les plans fournis(20)

c. La Qualification opérationnelle (QO) :

La qualification opérationnelle est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation que ce soit en rétrospectif ou en prospectif. Elle se déroule généralement à vide (sans produit à l'intérieur)(20).

On teste durant cette étape le fonctionnement du matériel concerné servant à la fabrication de lots à l'échelle commerciale. Le fonctionnement du matériel est testé dans :

- Les conditions de production réelle.
- Les limites d'exploitation supérieures et inférieures, représentatives du « pire cas ». Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'utilisation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif (20, 21).

d. La Qualification de performance (QP) :

La qualification de performance est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit. La QP se fait avec du produit, de même composition que les lots commerciaux. Elle peut être réalisée avec du produit placebo puis du produit réel, pour limiter les pertes produit. Dans le cas d'un équipement de production, la QP équivaut à la validation du procédé. Elle portera sur l'échantillonnage du produit et son analyse à divers stades du procédé de fabrication, de manière à s'assurer de sa conformité aux spécifications(21).

La qualification des performances doit suivre le passage réussi des stades de qualification d'installation et de qualification opérationnelle. Elle doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Essais sur produit, développés à partir de la connaissance du procédé prévu et du matériel à qualifier.
- Essais englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures pour confirmer la gamme d'utilisation possible(1)

VII.2. Validation des méthodes d'analyse

La validation des méthodes analytiques est programmée pour garantir l'adéquation des méthodes à l'objectif visé. Les procédures analytiques décrites dans la Pharmacopée Européenne ou qui sont associées à une monographie spécifique d'un produit, et exécutées conformément à ladite monographie, sont normalement considérées comme validées. Dans tous les cas, l'adéquation de la méthode validée pour l'objectif visé doit être vérifiée(15,21)

Les tests de stérilité et les analyses microbiologiques doivent être validés. Aussi d'autres tests destinés à garantir la sécurité du patient doivent aussi être validés (dosage de substance active, dosage des impuretés, dissolution).

Toutes les méthodes analytiques doivent être validées au stade de la demande d'autorisation de mise sur le marché(1)

VII.3. Validation des systèmes informatisés

Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui ensemble remplissent certaines fonctions. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée(1)

La validation informatique est la preuve documentée que le système informatisé a été développé dans les standards de qualité, est adapté à l'usage prévu, continue de répondre aux critères définis durant son utilisation, est protégé contre tout accès ou intervention non autorisés et fonctionne sous contrôle

La validation doit être planifiée dès la première étape du projet et couvrir la vie complète du système informatisé, jusqu'à son retrait. Le degré de validation requis dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment l'usage prévue du système, de sa nature prospective ou rétrospective et si de nouveaux éléments sont introduits ou non. Elle doit aussi être étroitement liée et intégrée à la qualification de sa partie technique(8)

VII.4. Validation des matières premières

Le processus de validation d'une forme solide commence par une validation des matières premières, tant le principe actif que les excipients. La variation des matières premières est une des causes majeures de variation du produit ou de résultats hors-spécifications. Il est important de contrôler la qualité des matières premières en qualifiant ces matériaux et leurs fournisseurs(22).

Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- La nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'industrie pharmaceutique
- Le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières,
- Les conditions de production et de contrôle des matières premières,

- La nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées(1)

Le principe actif peut être le composant le plus variable dans le plan de validation du produit ou du procédé complet. Les propriétés physiques telles que la forme et la taille des particules ne sont pas toujours complètement définies. Un changement d'échelle dans la synthèse de nouveaux principes actifs peut apparaître au cours de développement du produit et du procédé. Néanmoins, la validation du procédé de fabrication d'un produit à l'échelle industrielle devra être réalisée sur un principe actif caractérisé, dont la validation

du procédé de fabrication aura également été effectuée au préalable(23)

La validation des excipients utilisés dans les formes solides orales est aussi importante que celle du principe actif. Les facteurs à prendre en considérations sont tout d'abord le grade et la source des excipients, la taille et la forme des particules, et la variabilité inter-lots.

Ensuite, les autres caractéristiques physiques doivent être prises en compte également. La teneur en eau et les métaux lourds, doivent aussi être contrôlés.

Les étapes de la validation d'une matière première ou d'un excipient sont les suivantes :

- Les matières premières en quantité majoritaire dans le produit fini ou ayant une influence particulière sur le produit fini, doivent être validées en vérifiant leurs caractéristiques sur au moins trois lots. Ces lots doivent être sélectionnés pour représenter les limites d'acceptation, à la fois haute et basse ;

- Selon la durée d'utilisation d'une matière, sa stabilité physique, chimique et/ou microbiologique devrait être évaluée. C'est particulièrement vrai pour des excipients liquides ou semi-solides, pour lesquels des interactions avec le contenant ou sa perméabilité à l'air et à l'humidité pourraient avoir un effet nuisible sur la matière première

- Une fois que les matières premières sont choisies en respectant le cahier des charges, elles peuvent être utilisées pour la fabrication d'un lot de produit fini. Il peut être approprié de fabriquer plusieurs lots de produit fini avec une matière première aux limites des spécifications (faibles et élevées). De tels tests seraient particulièrement utiles lorsque le produit est connu pour être sensible à des changements mineurs dans les matières premières (principe actif et excipients) ;

- L'étape finale de la validation de la matière première devrait impliquer une inspection sur place du fabricant pour passer en revue ses opérations industrielles et contrôler ses procédures. La fiabilité et la conformité réglementaire de chaque fabricant doivent aussi être déterminées(21).

VII.5. Validation de la durée de stockage

La durée de stockage peut influencer l'efficacité et la pureté du principe actif ainsi que l'aspect ou les propriétés physiques et mécaniques du produit. Etant donné que la durée de stockage des intermédiaires peut affecter la qualité et la sécurité du produit, elle doit être validée.

Une attention particulière doit être accordée à la propreté et à l'entretien des zones de stockage, notamment lorsque de la poussière est générée.

Le stockage des substances et des préparations à base de plantes peut nécessiter des conditions particulières d'humidité, de température ou de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être garanties et surveillées(1)

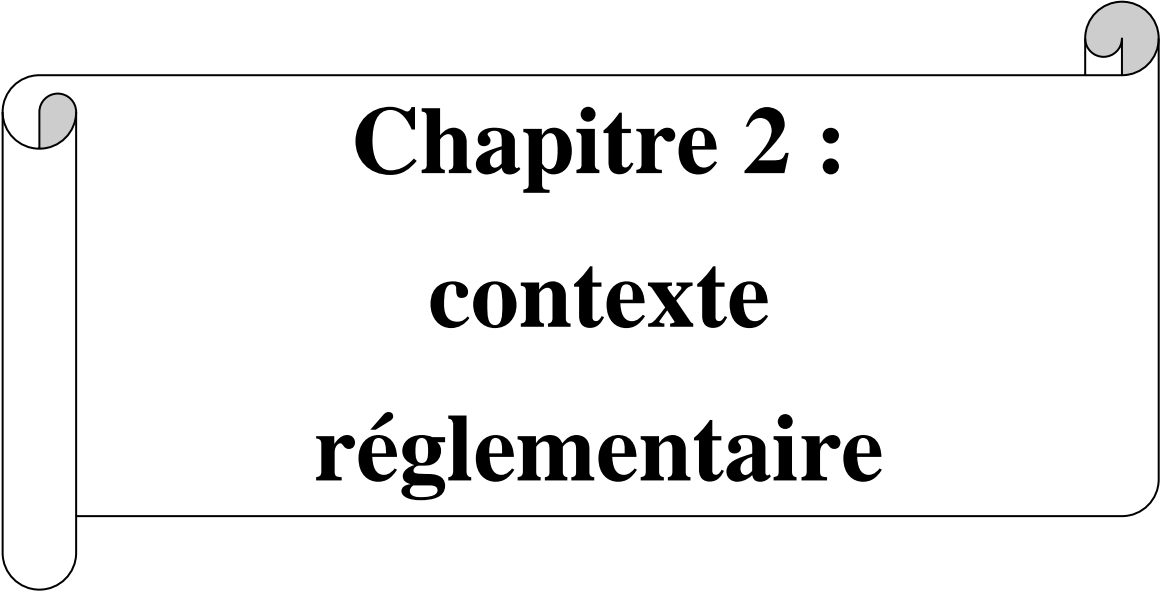
VII.6. Validation des méthodes de prélèvement

Le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination même croisée.

Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- La méthode d'échantillonnage ;
- Le matériel à utiliser ;
- La quantité d'échantillons à prélever ;
- Les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ;
- Le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
- L'identification des contenants prélevés ;
- Toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement(1)..

La méthodologie de prélèvement est décrite dans un protocole approuvé, relatif au produit en développement. L'objectif du protocole est d'assurer que les masses prélevées sur des mélanges placebo avec des cellules de prélèvement montées à différentes hauteurs sont reproductibles entre les différents points de prélèvement et correspondent aux exigences définies dans la directive américaine « Powder Blends and Finished Dosage Units - Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment »(24)



Chapitre 2 :
contexte
réglementaire

I. Données générales :

La fabrication des produits pharmaceutiques doit respecter des exigences et des normes réglementaires strictes garantissant la puissance des principes actifs, la qualité et la pureté des produits finis. Ces exigences doivent assurer des produits sûrs et efficaces pour les malades.

Le moindre changement dans l'un de ces facteurs peut causer de graves conséquences pour les malades. Les contrôles et vérifications mis en place doivent donc être rigoureux et strictement appliqués. Pour chaque nouvelle boîte, le corps médical et les patients attendent des médicaments sûrs et identiques avec haut degré de précision(25).

La responsabilité de la sécurité des patients se situe au niveau de la fabrication. Il est essentiel de mettre en place de bonnes pratiques dans le secteur pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication font partie d'un système qualité pharmaceutique. Elles visent à minimiser les risques durant la fabrication, pour que les fabricants puissent fournir leurs produits dans l'UE, la réglementation Européenne oblige tous les fabricants à se conformer aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'UE. Aux Etats-Unis, les normes réglementaires concernant les produits pharmaceutiques destinés aux Etres humains sont celles des Current Good Manufacturing Practice encadrées par la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)(26).

La réglementation Algérienne en vigueur fixe les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication, de conditionnement, de stockage et de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques, par l'arrêté N°57 du 23 Juillet 1995, et les arrêtés N°07,08 et 09 du 08 Février 1996 et N°13 et 14 du 21 Février 1996 le complétant et la loi n°08-13 du 20 Juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé.

II. GMP Européennes

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau élevé de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente afin de garantir leur conformité aux exigences en vigueur en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit également que tous les médicaments autorisés sur le marché Européen ne sont fabriqués ou importés que par des fabricants

autorisés et que leurs activités sont inspectées régulières par les autorités compétentes. Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent détenir une autorisation de fabrication de médicaments qu'ils soient destinés au marché européen ou à l'exportation(15).

La décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 définit les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

II.1. Guide BPF Chapitre 5 : Production

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies, elles doivent répondre aux principes de Bonnes Pratiques de Fabrication pour obtenir des produits conformes à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché..

Toute modification de formule ou de mode de préparation doit faire l'objet d'une validation dont les aspects généraux sont traités dans les points suivants :

5.23.«Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication, elles doivent être réalisées selon des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être enregistrés.»

5.24.«Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'un nouveau mode de préparation, il doit être démontré que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise».

5.25.«Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus ».

5.26. « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés»(15).

II.2. Guide BPF - Annexe 15 : Qualification et Validation

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, équipements, et procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives.

1-Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des équipements, des installations, des procédés et des produits.

2. Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel correctement formé et conformément aux procédures approuvées.

3. Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, au service en charge de la gestion de la qualité ou de l'assurance qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être efficace tout au long du cycle de vie de la validation.

III. GMP Américaines

Aux Etats-Unis, le code régissant les Bonnes Pratiques de Fabrication est le Code of Federal Regulations, Title 21, part 211. Il est constitué de 11 chapitres généraux semblables au guide Européen

IV. ICH

La conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a été officialisée en avril 1990. Elle est composée de groupes d'Europe, du Japon, des Etats-Unis et d'observateurs de l'OMS, du Canada et de l'EFTA (European Free Trade Association composée de l'Islande, du Liechtenstein, de la Norvège et de la Suisse)

Ces bonnes pratiques sont issues de la partie II du guide Européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, elle-même issue du guide ICH Q7a élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH).

L'objectif principal de l'ICH est d'harmoniser le système de qualité pharmaceutique qui sera applicable tout au long du cycle de vie du produit tout en maintenant la qualité, la sécurité, l'efficacité et les obligations réglementaires en se basant sur les documents suivants(15)

► Développement pharmaceutique, ICH Q8 :

L'objectif des activités de développement de médicament est de concevoir le produit et son procédé de fabrication pour répondre de manière consistante, au niveau de performance attendu, et de répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé ainsi qu'aux exigences des autorités réglementaires et des clients en interne.

► Management des risques qualité, ICH Q9 :

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie.

► Système qualité pharmaceutique, ICH Q10 :

La mise en œuvre du modèle de l'ICH Q10 devrait permettre d'atteindre trois objectifs principaux, qui visent tous à compléter ou améliorer les exigences en BPF.

- Assurer la réalisation du produit : il s'agit d'établir, d'installer et de maintenir un système capable d'assurer la fourniture de produits de qualité appropriée pour répondre aux besoins des patients, des professionnels de santé, des réglementations de l'autorité (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes.

- Etablir et maintenir une phase de maîtrise : l'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de suivi et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits,. La

gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

- Faciliter l'amélioration continue : il est nécessaire d'identifier et de mettre en œuvre les Améliorations appropriées au processus et à la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique pour augmenter la production et constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

V. Réglementation algérienne

En Algérie l'autorité de régulation de l'industrie pharmaceutique est le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, plus précisément « la Direction de la Pharmacie ». Cette dernière a mis en place un document définissant les règles relatives aux bonnes pratiques de fabrication.

Selon ce document, la validation est définie comme l'établissement de la preuve que la mise en œuvre pour l'utilisation de tout processus, procédures, équipement, matières premières, matériau d'emballage, produit ou activité permet réellement d'atteindre les résultats espérés.

Le chapitre 4.9. Page 301 : Les études de validation doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.

Le chapitre 4.10. Page 302 : Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

Chapitre 4.11. Page 302 : il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

VI. Agence Nationale des produits pharmaceutiques (ANPP - Algérie)

La création de l'ANPP dont le siège est à Alger, en vertu du décret exécutif 19-190 s'est effectuée en 2008, elle n'est devenue fonctionnelle qu'en 2017(30). L'Agence sera chargée

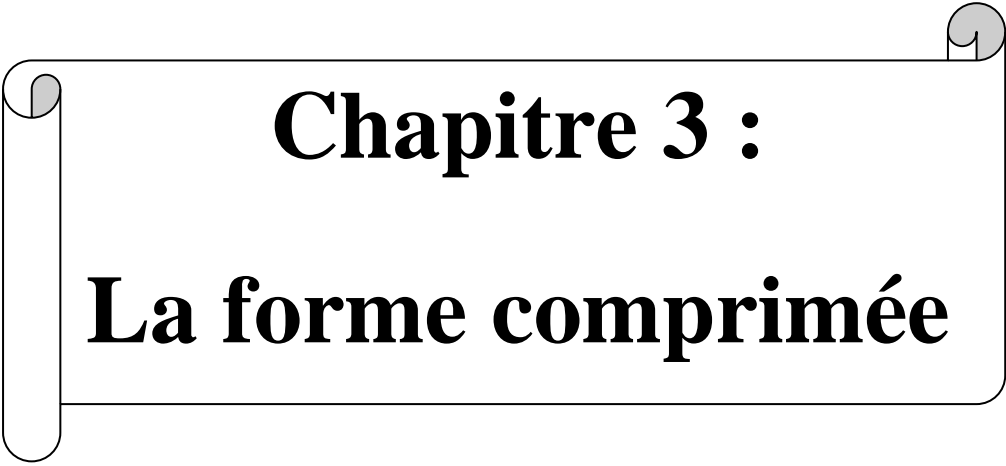
-D'assurer une mission de service en matière d'enregistrement, d'homologation et de contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux

- De prendre ou de demander aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires à la protection de la santé publique lorsqu'un produit pharmaceutique ou un dispositif médical présente, ou soupçonné de présenter un danger pour la santé publique.

- A procéder à l'évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique.

- De veiller notamment à émettre un avis sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation des médicaments non enregistrés (ATU), de contribuer à la définition des règles de bonnes pratiques de fabrication, de stockage, de distribution et de dispensation des produits pharmaceutiques.
- De procéder à l'évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique des produits pharmaceutiques, ainsi qu'à leur évaluation médico-économique, de contribuer à l'établissement des nomenclatures des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux et à leur actualisation.

Par ailleurs, l'ANPP est désormais chargée de délivrer de l'attestation des prix des médicaments à l'enregistrement, une fois fixés par la commission économique intersectoriel des médicaments. L'ANPP se substitue au Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) dans l'ensemble de ses missions. Par conséquent, « l'ensemble des biens, moyens et personnels du LNCPP sont transférés à l'ANPP, qui sera désormais en charge des missions de contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux Ce qui entraîne automatiquement la dissolution du LNCPP, créé par décret exécutif du 14 juin 1993(30)



Chapitre 3 :
La forme comprimée

I. Généralités sur la voie orale :

Un médicament est un produit préparé et présenté pour guérir ou prévenir les maladies, ou administré en vue d'établir un diagnostic, ou encore administré pour restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques de l'homme ou de l'animal. Il peut être administré par différentes voies dont le choix dépend de nombreux facteurs à savoir la biodisponibilité du principe actif, la vitesse d'action désirée, la durée du traitement et le nombre de prises par jour. Il faut également prendre en considération l'âge du malade (nourrisson, enfant, adulte) ainsi que sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non)(32, 33).

La voie orale constitue la voie d'administration la plus fréquente car elle permet une administration facile, pratique, non invasive et avec un faible risque infectieux. C'est une voie bien acceptée par les patients, réversibles en cas d'erreurs et qui revient moins chère sur le plan financier(34),(35). Elle présente, cependant, certains inconvénients tels que(36):

- Le risque d'altération des principes actifs par les sécrétions du tube digestif de pH divers (de 1,5 à 7,5) contenant aussi des enzymes.
- La possibilité d'irritation du tractus gastro-intestinal par certaines substances ;
- L'influence du bol alimentaire et de l'heure de prise médicamenteuse ;
- Les propriétés organoleptiques des médicaments constituent une limite d'administration par voie orale.

Les formes pharmaceutiques administrées par voie orale sont essentiellement représentées par (36):

- ▶ Les formes liquides : solutions, tisanes, sirops, potions, suspensions et émulsions ;
- ▶ Les formes solides : poudres, paquets, sachets, cachets, capsules et gélules, pilules, granulés, pâtes officinales, pastilles et comprimés.

La forme « comprimé » est la forme pharmaceutique la plus répandue. Elle occupe une grande part du marché pharmaceutique.

II. Définition des comprimés

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 9.2e édition, juillet 2017), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives

Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation unidose, le comprimé assure l'administration d'une dose

précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants.(37)

Les comprimés sont constitués par un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégeants, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, matières colorantes autorisées et aromatisants. Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes avec des bords biseautés. Ils peuvent être enrobés ou non et présentent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effriter ni se briser.(38)

Les comprimés sont généralement administrés pour la libération systémique de principes actifs. Mais aussi, il existe des comprimés utilisés pour leur action locale par exemple au niveau de la cavité buccale, du tractus gastro-intestinal, du vagin, etc. (39, 40)

III. Historique :

Les comprimés furent inventés par le Britannique William Brockedon qui déposa le 8 décembre 1843 le brevet n° 9977 relatif à la fabrication des comprimés par compactage de poudre entre deux poinçons.(41) Brockedon, qui n'est plus pharmacien, travailla dès l'âge de 12 ans dans l'entreprise familiale fabriquant des montres. Reconnu comme un artiste-peintre et mécontent de la qualité des mines de crayon qu'il utilisait pour dessiner, il imagina un dispositif pour comprimer les poudres de graphite qu'il avait sélectionné, c'est ainsi qu'est né le concept de comprimé.

En Allemagne, le professeur Rosenthal de l'Université d'Erlangen en Bavière, décrit en 1872 une presse manuelle destinée à la fabrication des comprimés de kusso(42). En France, la forme « comprimé » s'est répandue tardivement et a rencontré de nombreux détracteurs. Le 28 juillet 1875, lors d'une séance de la Société de Thérapeute, Stanislas Limousin présente plusieurs échantillons d'une nouvelle forme pharmaceutique fabriquée en Allemagne qu'il baptisa médicaments comprimés. Il affirma que ces produits sont tellement comprimés qu'il ne leur est pas possible de se dissoudre dans l'eau et qu'en conséquence, «ils doivent traverser l'intestin comme le ferait une pierre ». (43)

En 1879, Alfred Riche, professeur de chimie à la Faculté de Pharmacie de Paris, rend compte dans le Journal de Pharmacie et de Chimie, de sa visite à l'Exposition Universelle de Paris en 1878, où il découvrit sur le stand du fabricant Américain Wyeth des pilules « comprimées ».(44)

En juillet 1902, le Pharmacien major de 1ère classe Auguste Georges et le Médecin major Villard, professeurs au Val de Grace, décrivent dans la revue de Médecine et de Pharmacie militaire, une méthode d'épuration des eaux de boisson pour les troupes en campagne utilisant trois comprimés de couleurs différentes :

- Bleu : iodure de potassium, iodate de sodium et bleu de méthylène ;
- Blanc : hyposulfite de soude ;
- Rouge : acide tannique.

Cette méthode des « comprimés tricolores », a été utilisée sans succès en Algérie lors de la campagne de pacification du Constantinois à cause de l'odeur désagréable de l'iode.(45)

Ce n'est qu'en 1937 que la première monographie des comprimés fut inscrite dans le Codex. S'ils figuraient dès 1885 dans la troisième édition de la Pharmacopée Britannique, les Américains, bien qu'en étant les premiers producteurs, attendaient 1936 pour les inscrire dans la douzième révision de la Pharmacopée Américaine.

Par la suite, les comprimés ont complètement supplanté les pilules, contrairement aux cachets, qui résistaient mieux jusqu'aux années soixante où ils se sont vus disparaître avec l'avènement de la gélule (46).

IV. Types de comprimés :

Les comprimés peuvent être classés en plusieurs catégories selon leur composition, leur mode de fabrication et leur utilisation. Nous citons :

- Les comprimés enrobés.
- Les comprimés non-enrobés.
- Les comprimés solubles.
- Les comprimés dispersibles.
- Les comprimés gastro-résistants. . .
- Les comprimés effervescents
- Les comprimés à libération modifiée.
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale

IV.1. Comprimés enrobés :

Les comprimés enrobés sont recouverts d'une ou de plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que les résines naturelles ou synthétiques, les gommes, la gélatine, les charges insolubles inactives, les sucres, les substances plastifiantes, les polyols, les cires, les colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, les aromatisants et les principes actifs. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant.

Quand l'enrobage est constitué d'un film polymérique très mince, le comprimé est dit pelliculé.(37)

IV.2. Comprimés non-enrobés :

Les comprimés non-enrobés sont à couche unique ou à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives, exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients utilisés ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans le suc digestif.(37)

IV.3. Comprimés solubles :

Non enrobés ou pelliculés, ces comprimés sont destinés à être dissous dans de l'eau avant administration(47).

IV.4. Comprimés dispersibles :

Dans ce cas, tout est mis en œuvre pour que le délitement du comprimé soit obtenu avant d'atteindre l'estomac, c'est-à-dire dispersé soit dans de l'eau avant administration, soit au niveau buccal(oro-dispersible) (47).

IV.5. Comprimés gastro-résistants :

Ce sont des comprimés qui ne se dissolvent pas dans l'estomac, et qui vont ainsi permettre une libération plus lente de la substance active dans l'organisme(47).

IV.6. Comprimés effervescents :

Ce sont des formes à libération accélérée par le simple fait qu'elles sont administrées après désagrégation dans Il s'agit généralement d'un comprimé de taille importante, non enrobé, ayant subi une compression comparable à celle du comprimé conventionnel, mais qui a la particularité d'associer dans sa formule un composé acide (parfois le principe actif lui-même) et un carbonate. Lors de la mise au contact de l'eau, il se produit une réaction chimique formant des sels (solubles ou non) avec dégagement de CO₂. Dans le meilleur des cas, le principe actif est intégralement dissout, au pire, il est dispersé et maintenu en dispersion dans le liquide par des mouvements dus à l'effervescence.(37) un verre d'eau. La biodisponibilité des principes actifs est ensuite plus rapide.

IV.7. Comprimés à libération modifiée :

Ce sont les comprimés enrobés ou non préparés avec des excipients spéciaux ou par des Procédés particuliers visant, séparément ou conjointement à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des principes actifs (48).

En général, les techniques envisagées pour réaliser une libération modifiée sont basées sur les principes de diffusion, dissolution, échange ionique et osmose (49).

V. Fabrication des comprimés pharmaceutiques

La préparation des comprimés est un processus dans lequel le mélange de poudres est comprimé dans une matrice sous une force élevée de compression. Un mélange de poudres, ayant une homogénéité, une fluidité et une comprimabilité correctes, peut être passé directement à la compression. Or, il est estimé qu'il n'y a que 20% des matières pharmaceutiques qui peuvent être employées pour la compression directe. Pour les autres matières, un processus de « granulation » est généralement nécessaire (50).

La granulation est un processus d'accroissement dimensionnel où les petites particules sont recueillies sous forme d'agrégats permanents, dans lesquels les particules originales sont encore identifiées(51). Selon les propriétés de la poudre, il y a deux voies principales de granulations, les voies sèche et humide(52). Les méthodes spéciales de granulation, par exemple la fluidisation et le séchage par atomisation, sont intéressantes mais demandent encore une amélioration (40).

V.1. La granulation :

Il existe deux types de granulation : la granulation humide et la granulation sèche. La granulation humide peut être réalisée par deux types de procédés de fabrication, par nucléation ou par procédé mécanique(53) :

- La nucléation peut aussi être définie par l'attrition des particules par contact entre elles, parfois appelée comminution.
- Dans le cas du procédé mécanique, la granulation est normalement effectuée par culbuteur, par agitateur ou encore par lit fluidisé en présence de solution liante.

Les granulés obtenus par fluidisation sont en général de grandeur variable.

Les granulés humides obtenus sont par la suite séchés et éventuellement calibrés pour en donner des grains ayant des caractéristiques de compressibilité adéquates(54).

La granulation sèche consiste en une compaction du mélange de poudres à très haute pression, de l'ordre de 50-80MPa, suivie d'une réduction de taille par génération de force de cisaillement.

V.2. La compression directe :

Depuis l'arrivée des excipients directement compressibles, tel que la cellulose microcristalline, l'industrie pharmaceutique s'est tournée vers un nouveau procédé de fabrication : la compression directe. Il s'agit de mélanger directement les poudres requises par la formulation et de procéder par la suite à la compression pour obtenir un médicament de qualité.

Le procédé de compression directe est sans doute le procédé de fabrication le plus simple, à préconiser lors de la formulation d'un produit pharmaceutique(55, 56).

Tableau 01 : Avantages et limites de la compression directe(57)

Avantages	Limites
<ol style="list-style-type: none"> 1. Moins d'étapes opérationnelles, capacité élevée et bas coût de production. 2. Moins d'investissements en termes d'équipements et de superficie de travail. 3. Moins d'opérateurs et donc moins de risque d'erreur humaine. 4. Moins de problèmes de stabilité pour les principes actifs sensibles à la chaleur et à l'humidité. 5. Amélioration du profil de dissolution des principes actifs. 6. Moins d'excipients nécessaires. 7. Facilité à répondre aux exigences de BPF : moins de possibilité de contamination, moins de validations et de documentation requises. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Une grande partie des matières pharmaceutique ne peuvent pas être utilisées. 2. Cette méthode cause plus facilement le problème de ségrégation des particules, à cause de la différence de taille et de densité entre le PA et l'excipient. 3. Pourcentage moins élevé de PA. 4. Des charges statiques peuvent causer la ségrégation des particules. 5. Le traitement des matières par méthode spéciale peut améliorer leurs propriétés mais cause une augmentation du coût de production

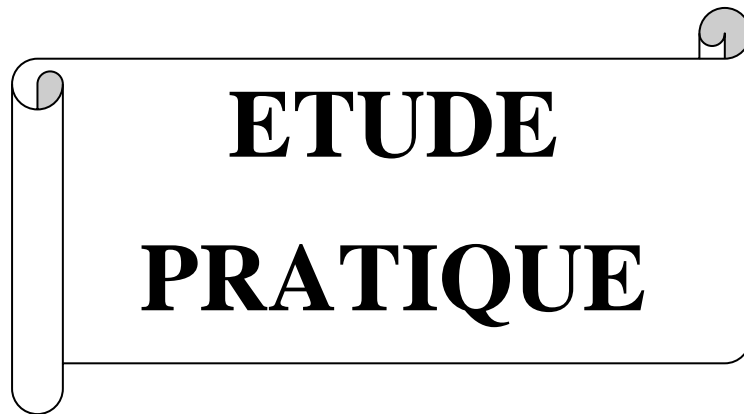
VI. Excipients pour comprimés :

Malgré la connaissance de la compression directe comme un procédé de fabrication des médicaments depuis de nombreuses années, ce procédé est encore utilisé modérément par les fabricants, car les ingrédients conçus pour ce type de procédé ne sont développés que depuis récemment. Ces poudres nouvellement développées ont une granulométrie adaptée à la fabrication par compression directe. De plus, elles confèrent au produit fini des caractéristiques telles que la dureté, la compressibilité et la désintégration qui assurent une prise efficace du médicament.

Les principales caractéristiques permettant d'obtenir un comprimé idéal par compression directe ont été énoncées par Kanig(58) :

- Avoir un écoulement facile grâce à une grande fluidité du mélange de poudres.
- Avoir une distribution de taille de particules similaire à celle des principes actifs (pour les mélanges randomisés).

- Obtenir une biodisponibilité du principe actif ne devant pas être affectée par les liaisons inter-particulaires des ingrédients.
- Être peu dispendieux, de nature inerte autant au niveau physiologique que physico chimique.
- Assurer une distribution uniforme des colorants.
- Avoir des propriétés gustatives adaptées (sans goût pour les produits à avaler et ayant un goût agréable pour les comprimés à croquer).
- Permettre de retravailler les matériaux sans perdre leurs propriétés de fluidisation ou de compression. des excipients à différents rôles sont employés dans la formulation des comprimés à savoir : diluant, liant délitant lubrifiant, agent sucrant, tensioactif, effervescent, antioxydant, conservateur, colorant, agent de saveur.



**ETUDE
PRATIQUE**

I. Problématique

Afin de prouver la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament avant sa mise sur le marché, les autorités réglementaires exigent qu'il soit profondément testé. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Autrement dit, ils sont concernés par la validation pharmaceutique ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés, avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée.

C'est pourquoi, toute modification importante au niveau du processus de fabrication pouvant avoir un impact sur la qualité du produit ou la reproductibilité du processus doit faire l'objet d'une validation.

Dans notre cas, le groupe SAIDAL a transféré la production de routine des comprimés FUROZAL® 40mg vers un autre site de production suite à l'acquisition de nouveaux équipements de production et de contrôle. Ces changements entravent l'enregistrement du médicament en l'absence d'une validation.

II. Objectifs de l'étude

Afin de pouvoir renouveler la décision d'enregistrement de son produit FUROZAL® 40mg, SAIDAL a lancé la production de trois lots de validation. L'objectif principale de notre étude consiste donc en une validation prospective du procédé de fabrication des comprimés FUROZAL® 40mg afin de démontrer que :

- Le protocole de fabrication déjà établi et approuvé pour fabriquer ce produit est maîtrisé.
- Le produit fini présente les caractéristiques et la qualité requise.
- La reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité est assurée.

Les résultats et les conclusions obtenus seront renseignés et soumis pour approbation.

III. Présentation de l'organisme d'accueil : Groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL est un leader national des médicaments génériques. Organisé en Groupe industriel, SAIDAL a pour mission de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain. Son objectif stratégique est de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics



En tant que premier producteur de médicaments génériques en Algérie, la mission première de SAIDAL consiste à mettre, à disposition des patients, une gamme riche et diversifiée de médicaments de qualité et de contribuer à l'amélioration de l'accessibilité des patients aux traitements par l'adoption d'une politique tarifaire favorisant de larges couches de la société. Sa position d'entreprise publique lui confère également la mission d'accompagner la politique de santé publique dans le développement de l'industrie pharmaceutique par le choix d'investissements orientés vers la satisfaction des besoins de la population

III.1. Historique du groupe SAIDAL :

SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'état et les 20 % restants ont été cédés en 1999 à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

En 1969 : Création de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) par ordonnance présidentielle ayant pour mission d'assurer le monopole de l'état par l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.

Entre 1971-1975 : Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et rachat en deux étapes des unités de BIOTIC et PHARMAL par la PCA.

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a également été transféré en 1988, le Complexe « Antibiotiques » de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 SAIDAL devint une EPE (Entreprise Publique Economique) dotée d'autonomie de gestion suite à la mise en œuvre des réformes économiques. En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%. En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En 2014, SAIDAL adopte par voie d'absorption une nouvelle organisation par la fusion des filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC

.III.2. Organisation du groupe SAIDAL :

La décision de fusion approuvée par les organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation :

➤ **La direction générale du groupe** : c'est une structure décisionnelle regroupant les

Directions centrales :

- Direction de l'Audit Interne ;
- Direction de la Gestion des Programmes ;
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation ;
- Direction du Marketing et des Ventes
- Direction du Centre de Recherche et Développement ;
- Direction du Centre de la Bioéquivalence ;
- Direction des Achats ;
- Direction de l'Assurance Qualité ;
- Direction des Affaires Pharmaceutiques ;
- Direction des Systèmes d'Information ;
- Direction des Finances et de la Comptabilité ;
- Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux ;
- Direction de la Communication ;
- Direction des Opérations ;
- Direction du Développement Industriel ;
- Direction du Personnel ;
- Direction de la Formation ;

-Direction Juridique.

➤ **Les sites de production** :

Le groupe SAIDAL compte six sites (6) de production située à Alger (Dar El Beida, El Harrach et Gué de Constantine), Médéa, Constantine et Annaba. Ces usines totalisent une production moyenne annuelle de 140 millions d'unités de vente.

➤ **Les centres de distribution** :

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDLA à travers tout le territoire national, ils sont au nombre de 03 :

- **Centre de Distribution Centre (UCC)** : Créé en 1996, il fut le premier Centre de Distribution du Groupe. Il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du Groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

- **Centre de Distribution Est (UCE)** : Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.

- **Centre de Distribution Ouest (UCO)** : Créé en 2000 afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest.

III.3. Les filiales et les participations :

➤ Les filiales:

SOMEDIAL : située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59%), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45%) et FINALEP (4,55). L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements :

- Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux ;
- Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables) ;
- Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

IBERAL : IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé : Groupe SAIDAL (60%) et Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire (40%).

IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine. Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

- Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches) ;
- Conditionnement de médicaments (formes solides) ;
- Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

➤ Les participations :

***Sociétés pharmaceutiques en activité :**

WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS) : créée en 1999 entre le Groupe SAIDAL (30%) et SANOFI (70%) pour la fabrication, le façonnage et la commercialisation en Algérie, des spécialités pharmaceutiques à usage humain. L'unité de production W.P.S. située dans la zone industrielle d'Oued Smar est entrée en production en décembre 2000. Elle emploie actuellement un effectif de 103 agents et a réalisé en 2012, une production de 24,6 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 1,8 milliards de dinars.

PFIZER SAIDAL MANUFACTURING (PSM) : société conjointe créée en 1998 entre le Groupe SAIDAL et PFIZER Pharm-Algérie pour la fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits pharmaceutiques et chimique. Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, l'unité de production P.S.M. est entrée en production en février 2003. Elle emploie actuellement un effectif de 63 agents et a réalisé en 2012, une production de 10 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 3,7 milliards de dinars.

Projets pharmaceutiques en réalisation :

SAIDAL-NorthAfrica- Holding Manufacturing-FNI (SNM) : c'est le résultat d'un partenariat conclu, en septembre 2012, entre le Groupe SAIDAL (49%), la Société Koweïtienne NorthAfrica Holding Company (49%) et le Fond National de l'investissement (02%), pour la création d'un centre spécialisé dans le développement, l'industrialisation et la commercialisation de médicaments anticancéreux.

TAPHCO (Tassili Pharmaceutical Company) : Résultat d'un partenariat conclu, en 1999, entre le Groupe SAIDAL (44,51%), ACDIMA, SPIMACO et JPM pour la Fabrication, la commercialisation et l'importation des produits pharmaceutiques : injectables, liquides et collyres. L'unité de production de TAPHCO localisée dans la zone industrielle de Rouïba.

Autres participations : le Groupe SAIDAL détient aussi des participations dans d'autres sociétés :

-ALGERIE CLEARING (Société financière) : 6,67%

-NOVER (entreprise de production de verre) : 4,46%

-ACDIMA (Arab Company for Drug Industries and Medical Appliances): 0,38 %.

Usine d'El-Harrach :

L'unité d'El Harrach (ZEMIRLI) inaugurée le 28 octobre 2019, est spécialisée dans les formes sèches, comprimés et gélules, avec une capacité de production de 55 MUV /an(59).

IV. Matériel et Méthode

IV.1. Matériel :

IV.1.1. Equipements et instruments

Tous les équipements ont été qualifiés et les instruments ont été étalonnés :

► Equipements de production :

• Centrale de pesée :

-Balance de précision METLER de capacité de 150kg (min=0.05kg, incertitude=0.01kg) pour la pesée des matières premières ;

-Tamis vibrant CMA :il permet le tamisage des matières premières afin de sélectionner la fraction granulométrique voulue et séparer les agglomérats de poudre formés.



Figure1 : balance de précision METLER



Figure 02 : Tamis vibrant CMA

•Ligne de granulation :

-Mélangeur granulateur COLETTE de capacité de 200kg : destiné à assurer en une seule étape les opérations de mélange et de granulation.

-Séchoir à lit d'air fluidisé AEROMATIC STREA 60 de capacité de 200kg : il permet le séchage des grains déjà obtenus.



Figure 3 : mélangeur granulateur COLETTE



Figure 4 : Calibreur E-VIANI

-Calibreur E-VIANI modèle EV380 avec grille d'ouverture de moule de 1.6mm : son rôle majeur est d'homogénéiser la taille des grains fabriqués.

-BIN mélangeur : conteneur en acier inoxydable pour les formes sèches.

• Salle de compression :

Comprimeuse rotative KILLIAN RTS munie de poinçons plats de 6 mm de diamètre avec barrette de sécabilité, assurant la transformation des grains en comprimés (opération de compression).

Figure 5 : Presse à comprimés rotative Kilian



. Ligne de conditionnement :

-Blistéreuse MARCHESINI : elle est utilisée pour former des blisters pleins constitués de PVC, du produit et d'aluminium, et répondant aux critères de qualité requis.

-Encartonneuse MARCHESINI : son rôle est d'introduire les blisters et la notice dans leur étui. Pour cela, la machine dispose de magasins à étuis et à notices.

-Trieuse pondérale METTLER TOLEDO : elle permet de contrôler le poids ou le remplissage de chaque produit ou de les trier en fonction des valeurs mentionnées.

-Vigneteuse MARCHESINI : elle permet de déposer automatiquement une vignette autocollante sur la boîte en sortie de l'encartonneuse.

-Encaisseuse MARCHESINI : elle regroupe les étuis en caisses pour l'expédition. Cette caisse est ensuite scotchée et marquée avant d'être placée sur la palette.



Figure 6 : Blistéreuse MARCHESINI **Figure 07 : Encartonneuse MARCHESINI**



Figure 08 : Vigneteuse MARCHESINI

Figure 09 : Encaisseuse MARCHESINI

► Equipements de contrôle :

-Agitateur VELP/ AM : utilisé pour assurer l'homogénéisation d'un milieu.

-Balance METTLER /AG 204 : elle sert à évaluer les masses par comparaison avec des poids.

-Duromètre ERWEKA/TBH28 : utilisé pour mesurer la dureté par détermination de la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

-Friabilimètre JEL : pour la détermination de la friabilité.

-Spectrophotomètre SAFAS permettant de réaliser une mesure spectrophotométrique.

-Appareil de dissolution ERWEKA/DT6 : pour réaliser le test de dissolution.

-Appareil de délitement ERWEKA/ZT3 : utilisé pour déterminer le temps de désintégration (délitement) des comprimés.

-HPLC (CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE/HPLC WATERS) : permet l'identification, la séparation et le dosage d'un composé ou d'un

mélange de composés.



Figure 10 : Agitateur**Figure 11 : Duromètre****Figure 12 : Friabilimètre**



Figure 13 : Spectrophotomètre**Figure 14 : Appareil de****Figure 15 : Appareil de**
Dissolution Délitement



Figure 16 : HPLC.

IV.1.2. Matières premières et articles de conditionnement

Les matières premières et les articles de conditionnement sont livrés par les mêmes fournisseurs de l'ancien site. A leur réception, ils sont mis en quarantaine jusqu'à ce que le laboratoire du contrôle qualité prouve la conformité de leur identité et pureté. Une fois fait, ils seront stockés au niveau du magasin.

Les matières premières et articles de conditionnement utilisés sont représentés dans le Tableau 2.

Tableau 02 : Matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication des comprimés de Furozal®.

Composants	Fonction
Matières premières	
Lactose monohydrate	Liant, désintégrant
Cellulose microcristalline	Liant, désintégrant
(Avicel PH 101)	Liant, désintégrant
Amidon de maïs	Diluant
Talc	Lubrifiant
Stéarate de magnésium	lubrifiant
Furosémide	principe actif
Articles de conditionnement	
Film aluminium	Article de conditionnement primaire
Film PVC	Article de conditionnement primaire
Notice	Article de conditionnement secondaire
Etuis	Article de conditionnement secondaire
Vignette	Article de conditionnement secondaire

IV.1.3. Conditions environnementales de stockage et de fabrication

Le bon déroulement du procédé de fabrication nécessite la vérification des paramètres critiques environnementaux tels que la température et l'humidité relative.

Ces deux paramètres doivent être mesurés dans toutes les salles de la ligne de production à savoir :

- La centrale de pesée ;
- Le local de granulation humide ;
- La salle du mélange finale ;
- La salle de compression ;
- La salle de conditionnement primaire et secondaire.

IV.1.4. Documentation support :

Un programme de validation efficace doit s'accompagner d'une documentation étendue du début de développement du médicament à l'échelle de production. Les documents doivent être soigneusement préparés, revus, signés et datés par des personnes compétentes autorisées.

a. Plan maître de validation :

C'est un document qui inclut les informations les plus importantes du projet et peut être utilisé comme un guide du projet. Le VMP devrait donner une vue globale et brève des projets, tâches, outils, ressources et méthodes qui seront utilisés. Selon les BPF, il doit inclure au minimum :

- La politique de validation de l'entreprise ;
- La structure organisationnelle des activités de validation ;
- Le relevé des systèmes, installations, équipements et procédés à valider ;
- Le format de la documentation ;
- La planification et la programmation de la validation ;
- La maîtrise des changements ;
- La définition des rôles et responsabilités de tous les intervenants

b. Protocole de fabrication :

Il renseigne sur le suivi des étapes du processus et des paramètres de validation. Il fait partie du dossier de lot de chaque lot de validation.

c. Fiches de contrôle :

Elles sont émises par la production et mises à la disposition des opérateurs pour suivre les étapes de fabrication et de conditionnement primaire et secondaire.

d. Protocole de validation :

Le protocole de validation constitue un sommaire de ce que l'on souhaite réaliser, il décrit la manière dont la validation devra être effectuée. Il devrait :

- Détailler les sujets soumis à la validation ;
- Fournir un objectif et une vue d'ensemble sur ce qui doit être fait et pourquoi ;
- Donner le nombre de lots conformes à fabriquer ;
- Fournir les équipements à utiliser ;
- Détailler les paramètres critiques du procédé, les critères d'acceptation, les méthodes d'analyses et les points d'échantillonnage.

e. Rapport de validation :

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du

procédé, il résume les résultats sous forme de graphiques et tableaux. Il inclut(15) :

- L'explication de toutes les déviations aux procédures, spécifications ou critères d'acceptation ;
- Une copie des dossiers de lot et des matières premières insérée en annexe, même si cela augmente considérablement la taille du rapport ;
- Les données de stabilité qui peuvent être ajoutées plus tard si nécessaire ;
- Une conclusion sur le procédé de fabrication ;
- Une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation ;
- Les signataires de ce rapport sont les mêmes que ceux du protocole.

Les données du rapport devraient être utilisées comme un fondement pour les fabrications futures.

IV.2. Méthodologie de validation

IV.2.1. Prérequis à la validation

Avant le démarrage d'une validation, certains aspects doivent être préalablement mis au point et validés tout comme :

- Les informations relatives au développement du médicament (études de compatibilité entre principes actifs et excipients, entre produit fini et matériaux de conditionnement, études de stabilité, ...) ;
- La fourniture des services critiques (eau, air, azote, alimentation électrique, etc.) ;
- Le nettoyage des équipements et la désinfection des locaux ;
- La qualification des équipements et l'étalonnage des instruments ;
- Le personnel conduisant l'étude qui devrait être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter ses tâches ;
- Toutes les données générées pendant les études antérieures doivent être revues et évaluées contre des critères prédéterminés ;
- La documentation complète qui devrait être disponible pour définir un support et enregistrer toute la validation du procédé.

IV.2.2. Développement de la formule : Furozal® 40mg

Notre étude porte sur la validation du procédé de fabrication des comprimés de Furozal® 40mg dosés à 40mg. Ce sont des comprimés blanc, ronds, plats et sécables, conditionnés dans des Boîtes de 20 unités.

Les lots de validation sont de taille égale à 125Kg et fabriqués selon la formule semi-quantitative suivante :

Furoséide	40mg
Lactose monohydrate	Xmg
Stéarate de magnésium	Ymg
Cellulose microcristalline.....	M mg
(Avicel PH 101)	
Amidon de maïs.....	Nmg
Talc	Zmg

NB : les quantités des excipients ne sont pas déclarées par mesure de confidentialité relevant de l'entreprise.

IV.2.3. Etude du procédé de fabrication :

► Description du procédé de fabrication :

Les trois lots de validation de Furozal® doivent être fabriqués consécutivement et dans les mêmes conditions. La fabrication se fait selon les étapes suivantes :

➤ Pesée des matières premières :

Les matières premières sont pesées au niveau de la centrale de pesée et identifiées au fur et à mesure en collant à chaque sac de la matière en question le ticket de pesée et l'étiquette d'identification.

➤ Stockage des matières premières après pesée :

Les sacs de matières premières pesées et identifiées sont stockés dans le local « MP Après Pesée ».

➤ Tamisage des matières premières :

➤ Granulation :

Préparation de la solution liante : l'eau purifiée est introduite avec le décalitre en inox dans la cuve INOXPA qui sera soumise à une agitation avec chauffage.

L'amidon de maïs est dispersé manuellement avec la pale jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène qui est par la suite introduite dans la cuve INOXPA contenant de l'eau chaude sous agitation continue. Le chauffage de la solution de mouillage dans la cuve INOXPA est maintenu jusqu'à atteinte de la température cible qui permettrait la formation d'empois d'amidon. Une fois formé, le chauffage est arrêté et la solution de mouillage est laissée refroidir sans agitation jusqu'à atteinte de la température cible.

-Chargement des matières premières : dans le mélangeur granulateur P800 sous

agitation avec décolmatage fréquent dans l'ordre suivant :Lactosemonohydraté, furosémide, amidon de maïs, lactose monohydraté,furosémide, cellulose microcristalline (Avicel PH 101)

- **Mélange des poudres à sec** dans le mélangeur granulateur.

- **Mouillage et granulation** : la totalité de la solution de mouillage maintenue sous agitation est pulvérisée sur le mélange de poudres sous agitation avec la pompe péristaltique. En fin de mouillage, la vitesse d'agitation du mélangeur granulateur est augmentée.

- **Préchauffage du lit d'air fluidisé.**

-**Calibrage humide** et transfert du grain vers le lit d'air fluidisé.

-**Séchage du grain** jusqu'à l'obtention d'un taux d'humidité résiduelle de 2% à 3 %.

Pour mesurer l'humidité résiduelle, il suffit de prélever un échantillon du grain obtenu à l'aide de la vanne d'échantillonnage et d'effectuer la mesure grâce à une thermobalance.

La fiche de contrôle du taux d'humidité résiduelle en cours du séchageest alors renseignéepuis jointe au dossier de lot.

- **Calibrage sec** : le grain sec est transféré du lit d'air fluidisé vers le BIN à travers le calibreur sec et le convoyeur pneumatique.

➤ **Pesée des BINS et calcul du rendement de granulation** : il est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement} = \left(\frac{\text{Masse du grain fabriqué}}{\text{Masse théorique du grain}} \right) \times 100$$

➤ **Mélange externe et lubrification** : dans le mélangeur du BIN, le stéarate de magnésium est ajouté au grain calibré constituant ainsi la phase externe qui sera suffisamment mélangée à une vitesse donnée. En fin de mélange, un échantillonnage est effectué.

➤ **Stockage du grain** dans le BIN au niveau du couloir propre.

➤ **Compression:**

-**Montage de la presse à comprimé FETTE 2200i TYPE B** : les accessoires de la presse à comprimer sont montés à savoir :

•La came de remplissage ;

• Les poinçons supérieurs et inférieurs : ronds, plats, de 6 mm de diamètre munis d'une barre de cassure.

• Les matrices le fill-o-matic, le racleur de comprimés, le racleur de poudres, la

trémie de remplissage et le dépoussiéreur.

-Opération de compression : la compresseuse est mise en marche pendant 15 min, la trémie de remplissage est alimentée en grain en ouvrant la vanne du BIN. Le dépoussiéreur et le détecteur des métaux sont activés.

Les paramètres de la compression sont réglés suivant les spécifications du produit Furozal® 40mg. Un échantillonnage du vrac est effectué.

➤ **Stockage des comprimés :** dans des futs au niveau du local de stockage du vrac.

➤ **Conditionnement primaire :** lors du conditionnement primaire, il est préconisé d'éviter un contact prolongé du produit avec l'air. Il se déroule en plusieurs étapes :

- Alimentation en film de formage PVC et contrôle du chauffage de la plaque de préchauffage supérieure et inférieure ;
- Contrôle de la présence de jonctions sur le film de formage et thermoformage des cavités en PVC ;
- Alimentation des alvéoles par l'intermédiaire du chargeur à plaques ;
- Alimentation du film d'opercule en aluminium ;
- Fermeture des blisters avec le film d'opercule ;
- Contrôle de réchauffage des plaques de scellage ;
- Impression des données variables sur le blister ;
- Découpe des blisters ;
- Entrepôt automatique.

➤ **Conditionnement secondaire:** il s'effectue comme suit :

- Empilement des blisters au niveau de l'entrepôt automatique ;
- Contrôle de l'insertion du produit à l'intérieur du tiroir ;
- Préparation de la notice étendue pour l'insertion dans l'étui ;
- Formage de l'étui ;
- Introduction du blister dans l'étui ;
- Contrôle de présence de la notice à l'intérieur de l'étui ;
- Impression des données variables sur l'étui du côté de l'opérateur ;
- Clôture de l'étui à l'encastrement ;
- Application de la vignette sur l'étui ;
- Contrôle de la présence de la vignette et élimination des étuis sans vignette
- Sortie de la machine.

***Logigramme du procédé de fabrication**

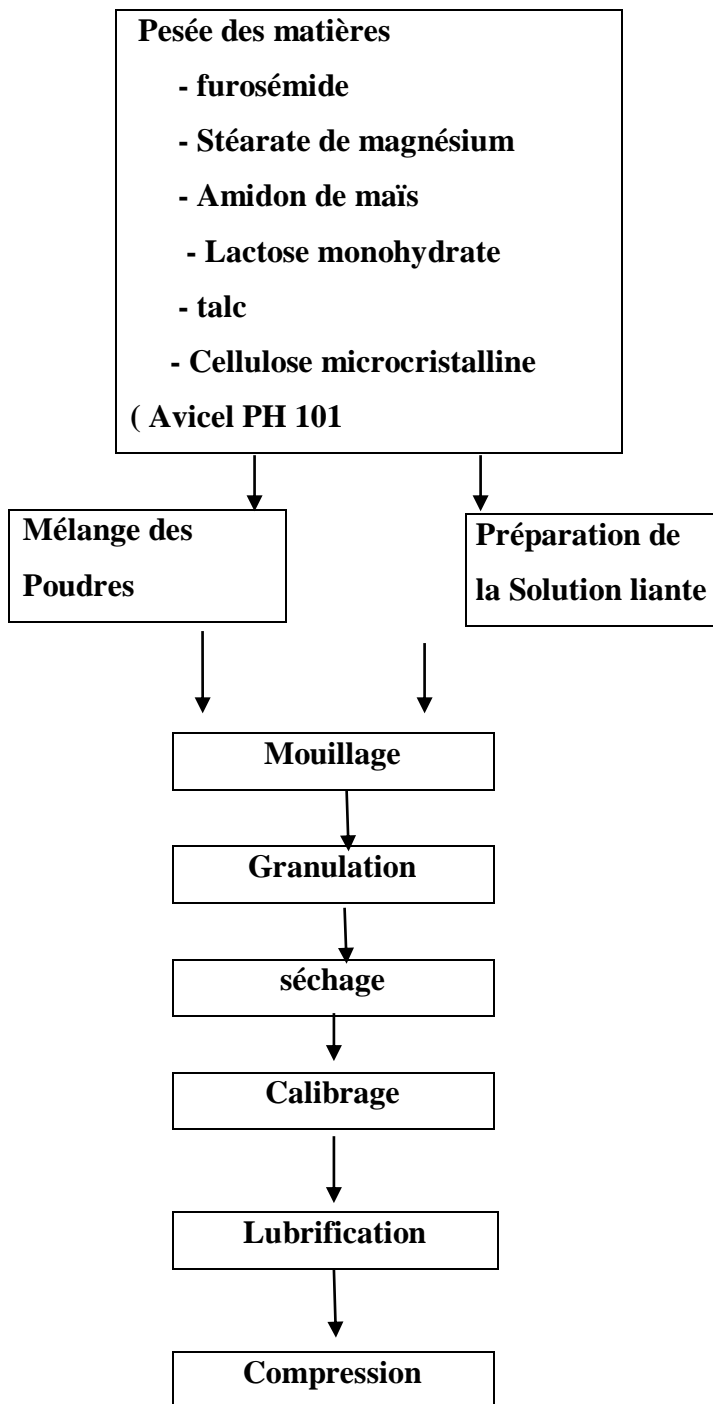


Figure 17 : Diagramme du procédé de fabrication

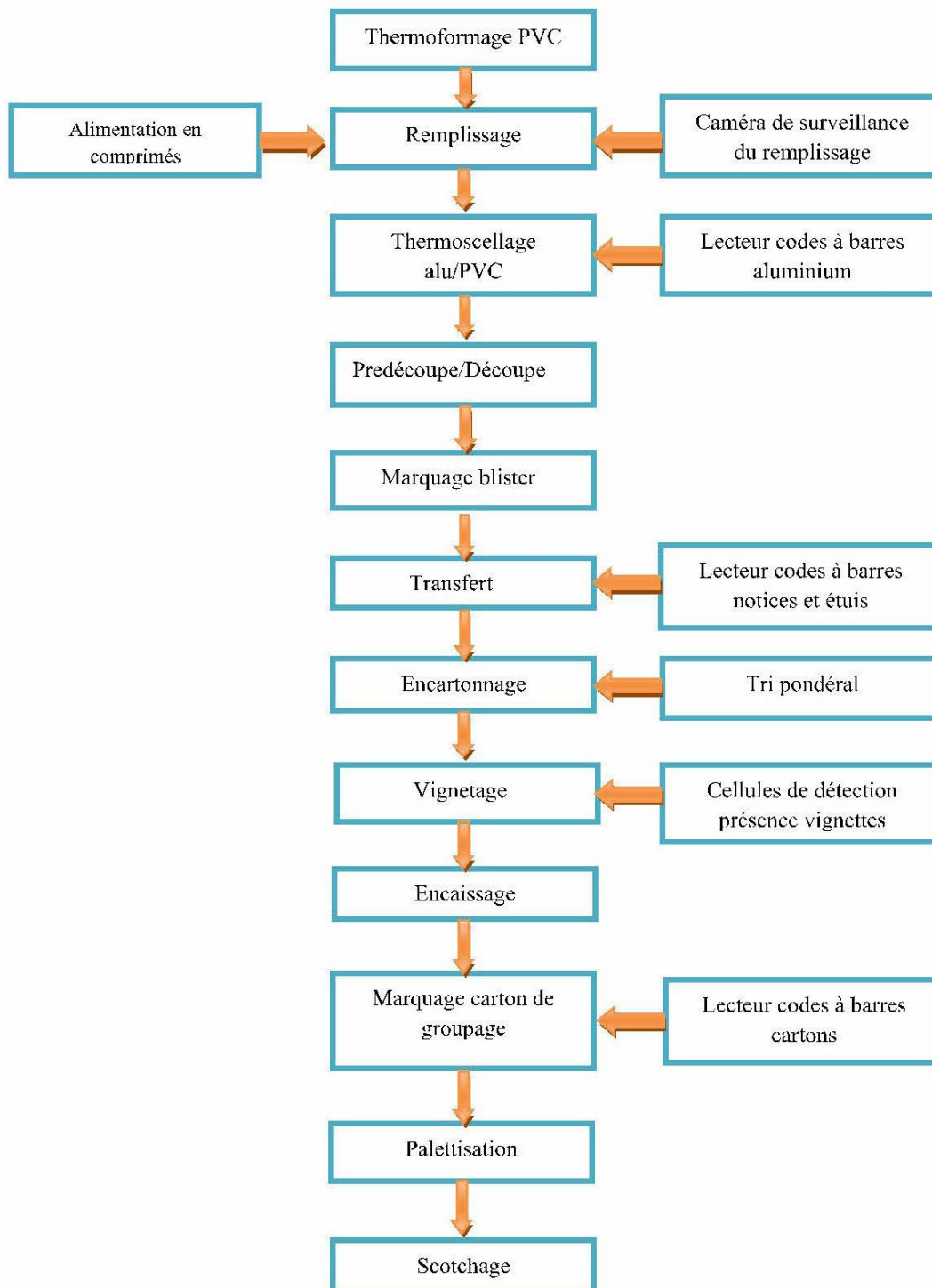


Figure 18 : Logigramme de conditionnement

► **Paramètres critiques du procédé de fabrication**

Les paramètres critiques de chaque étape de fabrication de Furozal® 40mg sont traités dans le tableau 3.

Tableau 03 : Paramètres critiques et leur impact sur la qualité du produit (Furozal® 40mg)

Etape du procédé	Paramètre à valider	Impact sur la qualité	Contrôle en cours de Fabrication
Pesé	Condition environnementale Quantités	Régularité de fabrication	-T° -HR -Conformité des pesées
Tamisage	-Ouverture de maille	Distribution Granulométrique	Numéro de tamis
Mélange	-Étiquetage des sacs (nom de produit, numéro de lot, étape de fabrication) -Temps de mélange -Vitesse de mélange	Homogénéité	- Dosage du PA
Mouillage	La pression d'air -Débit de pulvérisation -Vitesse d'agitation -Temps de mouillage	Cohésion des particules	
Granulation	- Vitesse d'agitation -Temps de granulation -Ouverture de maille	Granulométrie des grains	-Aspect du grain
Séchage	-Température de séchage	Collage ou friabilité	-Teneur en eau -Dosage du PA -Dissolution
Compression	- Course du poinçon inférieur -Force de compression -Course du poinçon supérieur	Uniformité de masse Uniformité de teneur Désintégration	Aspect -Épaisseur des comprimés -Masse moyenne -Résistance à la Rupture(dureté) -Friabilité

			-Tempsde désagrégation
Conditionnement primaire (mise sous blister)	-Vitesse de la blistéreuse -Température de scellage -Température de formage	Identité visuelle Étanchéité	Contrôle du système de détection des caméras -Contrôle de l'aspect des blisters -Test d'étanchéité
Conditionnement Secondaire (mise en étui) et tertiaire	Vitesse de l'encartonneuse	Identité visuelle	- Collage des étuis -Fermeture des étuis -Pliage des notices -Insertion des vignettes -Contrôle des caisses

IV.2.4. Elaboration du plan de validation

a. Objectif :

Le plan de validation est un document décrivant les activités à inclure dans un processus de validation et les critères d'acceptation d'un procédé de fabrication. Il possède de nombreux objectifs :

- Il démontre l'engagement de l'entreprise pour la qualification de l'équipement et la validation du procédé dans le cadre de la politique de l'entreprise ;
- Il sert de ressource pour le développement des plans de qualification et de validation de système. Cela contribuera à rendre la planification plus efficace.
- Il aide tous les membres de l'équipe de validation à connaître leurs responsabilités et la mise en place d'une organisation de toutes les activités de validation.

b. Rôles et responsabilités

Plusieurs départements participent à la réalisation de la validation en assurant chacun des missions bien définies.

▪Département de l'assurance qualité :

-Rédaction des protocoles de validation et qualification ;

-Encadrement de l'équipe de réalisation ;

-Établissement des spécifications des tests réalisés sur les matières premières, les articles de conditionnement, le produit fini et lors de l'étude de stabilité.

▪Département de production :

-Organiser, planifier, réaliser, diriger, contrôler et enregistrer les différentes opérations de production.

▪Département de contrôle qualité :

-Validation analytique des méthodes de contrôle ;

-Réalisation des tests physico-chimiques et microbiologiques requis ;

-Réalisation de l'étude comparative de profils de dissolution avec le produit princeps ;

-Réalisation des études de stabilité ;

-Établissement des bulletins d'analyse.

▪Département techno-réglementaire :

-Coordination, suivi du plan de renouvellement et planification ;

-Organisation de la transmission des informations réglementaires dans les services ;

-Préparation et dépôt des dossiers de renouvellement auprès des autorités ;

-Décision quant au statut final des lots de validation ;

-Mise en œuvre de la stratégie techno-réglementaire du renouvellement des AMM.

c. Protocole de validation

Le protocole de validation définit tous les paramètres devant être validés à chaque étape du processus de fabrication des comprimés de Furozal® 40mg ainsi que les spécifications requises.

➤ Vérification générale:

Avant d'entamer la production, nous devons vérifier les critères suivants selon une Checklistpréétablie :

-Vérifier le vide de ligne et le statut de la salle ;

-Vérifier si le nettoyage des salles et des équipements est à jour ;

-Vérifier si l'étalonnage des équipements est à jour ;

-Vérifier l'identification des fûts et des sacs de matières premières ;

-Vérifier les paramètres thermo-hygrométriques et s'assurer que l'humidité de la salle soit<45% pendant toutes les étapes.

➤ Préparation de la solution liante :

Tableau 04 : Paramètres à valider lors de la préparation de la solution liante

Désignation de l'opération	Paramètre	Normes
<p>Introduire l'eau purifiée avec le décalitre en inox dans la cuve INOXPA. Lancer l'agitation avec chauffage.</p>	<p>V_{eau} Vitesse d'agitation T° eau</p>	<p>30L 250tours/min 80⁰ – 85⁰</p>
<p>Introduire l'eau purifiée dans le décalitre eninox. Disperser l'amidon de maïs manuellement avec la pale jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.</p>	<p>V_{eau} Quantité d'amidon de maïs Aspect</p>	<p>4L 1.9kg Suspension homogène</p>
<p>Introduire la suspension d'amidon de maïs dans la cuve INOXPA contenant de l'eau chaude sous agitation continue.</p>	<p>Vitesse d'agitation</p>	<p>250tours/min</p>
<p>Continuer le chauffage de la solution de mouillage dans la cuve INOXPA jusqu'à atteinte de la température cible. Maintenir la température jusqu'à formation d'empois d'amidon.</p>	<p>T° cible Temps de formation de l'empois d'amidon</p>	<p>80-85°C 15 / 20mn</p>
<p>Laisser refroidir sans agitation jusqu'à atteinte de la température cible.</p>	<p>T°</p>	<p>30-35°C</p>

➤ **Mélange des poudres :**

Tableau 05 : Paramètres à valider lors du mélange des poudres

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Chargement des matières Premières	-Vitesse de la pale de Mélangeur -Décolmatage des filtres	5tours/min Tous les 3 secs
Mélange des poudres à sec	-Vitesse de la pale de mélangeur -Durée de mélange	50tours/min 5mn

➤ **Mouillage et granulation :**

Tableau 06 : Paramètres à valider lors des opérations de mouillage et de granulation

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Maintenir le mélange des poudres sous agitation.	Vitesse du mélangeur Durée	50tours/min 3min
Maintenir la solution de mouillage sous agitation.	Vitesse d'agitation de la solution Durée	60tours/min 2min
Pulvériser la totalité de la solution de mouillage (liante) avec la pompe péristaltique.	Diamètre de la buse Débit Vitesse de la pompe	5.5mm 7000g/min 180trs / min
Ajouter de l'eau purifiée si nécessaire	Volume d'eau	0-7littres

➤ **Préchauffage du lit d'air fluidisé :**

Tableau 07 : Paramètres à valider lors du séchage

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Procéder au préchauffage du LAF	T° du LAF	60°C
Procéder au refroidissement du LAF	T° du LAF	30°C

➤ **Calibrage humide et transfert du grain vers LAF :**

Tableau 08 : Paramètres à valider lors du calibrage humide

Paramètres	Normes
Consigne de décolmatage des filtres.	En continu
Ouverture de maille du tamis calibreur humide.	8mm
Vitesse de rotation du calibreur humide.	300 tours/min
Déshumidificateur %	7%
Batterie de chauffe%	0%
Vitesse d'agitation du mélangeur	progressive
Clapet air entrée %	40%
Clapet air sortie %	60%
Débit air entrée m3/h	1700-1800m3/h

➤ **Séchage du grain :**

Tableau 09 : Paramètres à valider lors du séchage du grain

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Sécher le grain jusqu'à obtention d'un taux d'humidité de 2% à 3 %	Déshumidificateur %	7%
	Batterie de chauffe%	40%
	Clapet air entrée %	40-50%
	Clapet air sortie %	60-70%
	Débit air entrée m3/h	1800-2500m3/h
	T° du produit °C	≤ 30°C
Paramètre de fin de séchage	Humidité résiduelle	2% à 3 %

➤ **Calibrage sec :**

Tableau 10 : Paramètres à valider lors du calibrage sec

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes	
Transférer le grain sec du LAF vers le BIN à travers le calibre sec et le convoyeur pneumatique.	Clapet air entrée %	40%	
	Clapet air sortie %	60%	
	Débit air entrée m ³ /h	1800m ³ /h	
	Fréquence de décolmatage	En continu	
	.Phase de remplissage :		
	Vanne de décharge du produit LAF	Ouvert	
	Pompe d'aspiration	Ouvert	
	Durée de la phase(sec)	30secs	
	▪Phase d'évacuation :		
	Pompe d'aspiration	Fermé	
	Vanne de décharge du produit LAF	Fermé	
	Ouverture de maille du tamis	1.5mm	
Vitesse de rotation	600 tours/min		
Durée	30secs		

➤ **Mélange externe et lubrification :**

Tableau 11 : Paramètres à valider lors du mélange externe

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Mélange externe	Vitesse de mélangeur	20 tours/min
	Durée du mélange	5min
Lubrification	Quantité de stéarate deMagnésium	1.25
	Quantité de talc	2.5
	Vitesse du mélangeur de BIN	20tours/min
	Temps de mélange	5min

➤ **Compression :**

Tableau 12 : Paramètres à valider lors de la compression

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Procéder aux réglages de la machine suivant les spécifications du produit de Furozal® 40mg	Diamètre	7mm
	Epaisseur	2.1à2.45mm
	Masse moyenne MM	130mg+/-5%
	Dureté	5 à 9 kp
	Friabilité	Inferieur ou égale à 1%
Test détecteur de métaux	Introduction du disque	(Conforme)détectionpositive

➤ **Conditionnement primaire :**

Tableau 13 : Paramètres à valider lors du conditionnement primaire.

Paramètres	Normes
Température de scellage	170 C°
Température de thermoformage	135à 140 C°
Aspect du blister	Impression nette sur l'aluminium
Netteté de la découpe	Découpe nette centrée
Etanchéité des blisters	Blisters étanches
Aspect des alvéoles (blister)	Alvéole bien formées
Marquage sur blister	Bon marquage du numéro de lot et de la date d'expiration
Nombre de comprimés par blister	20 comprimés

➤ **Conditionnement secondaire :**

Tableau 14 : Paramètres à valider lors du conditionnement secondaire.

Paramètres	Normes
Aspect des étuis	Impression nette
Collage des étuis	Collage conforme
Marquage sur étui	Bon marquage du numéro de lot, de la date de fabrication et d'expiration
Fermeture des étuis	Étuis bien fermés
Pliage des notices	Pliage conforme
Présence de notice	Présente
Nombre de blisters par boîte	01 blister par boîte
Présence, qualité et identité de la vignette	Désignation du numéro de lot, de la date de fabrication et d'expiration

➤ **Conditionnement tertiaire :**

Tableau 15 : Paramètres à valider lors du conditionnement tertiaire.

Paramètres	Normes
Nombre d'unités de vente par caisse	96 étuis
Impression de l'étiquette sur les caisses	Désignation du numéro de lot /date de fabrication /date d'expiration/Nombre d'unités de vente
Vérifier la présence du logo SAIDAL et l'adresse	Site de production El-Harrach route de Baraki El-Harrach wilaya d'Alger
Regrouper les caisses par palette	Chaque palette doit être identifiée par une fiche d'identification palette. Vérifier le nombre de caisses par palette

d. Critères d'acceptation de la validation

Le procédé sera considéré comme validé si :

- Les trois lots sont réalisés dans les conditions définies dans le protocole de validation.
- Les contrôles décrits dans le protocole sont respectés et les résultats obtenus sont

conformes aux spécifications décrites dans le protocole de validation.

- Les produits finis sont conformes aux spécifications du produit fini.

e. Gestion des déviations

Une déviation est une survenue constatée au cours des opérations de fabrication, de maintenance ou de contrôle.

La gestion des déviations est basée sur la réglementation définie par les Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle désigne les dispositions devant être prises pour les produits ou processus non conformes aux spécifications approuvées(60).

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes (61) :

- Identification du problème ;
- Recherche des causes à l'origine du problème ;
- Recherche des solutions possibles pour résoudre le problème ;
- Choix de la solution la plus adaptée ;
- Mise en œuvre de la solution adoptée ;
- Mesure de l'efficacité de la solution.

f. Classement et archivage des documents

Tous les documents utilisés lors de la validation sont classés sur la base de critères et règles préétablis. Ils sont par la suite archivés de manière organisée et sécurisée pour un accès simple et rapide par toutes les personnes intéressées. L'archivage se fait sous forme papier et/ou numérique(62).

Le guide des BPF spécifie que les chefs de départements de production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement l'archivage des dossiers. En effet, l'archivage des dossiers de lot est une obligation citée aussi bien au niveau des BPF qu'à la loi 17-04 qui régit le champ des médicaments dans sa totalité (63).

IV.2.5. Contrôle des variables du procédé

a. Contrôle des produits intermédiaires :

➤ Contrôle du grain:

• IPC :

- Aspect : grain homogène de couleur blanche sans particules étrangères.
- Humidité résiduelle : 2 à 3 %.

•LCQ :

- Dosage du PA (spectrophotométrie d'absorption dans UV-visible) : 95,0mg à 105.0mg

➤ **Contrôle en cours de compression :**

• **IPC :**

-Contrôle de l'aspect des comprimés :

Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01heure.

Normes : Comprimé sensiblement Blanc, rond, plat et sécable.

-Contrôle de l'épaisseur des comprimés :

Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01heure à l'aide d'un pied à coulisse.

Normes : 2,1 à 2,45mm

-Contrôle de la résistance à la rupture(dureté) :

Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01heure au moyen d'un d'uromètre.

Normes : 5à 9kp

-Contrôle de la masse moyenne des comprimés :

Effectuer ce contrôle sur 20 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01heure. Peser individuellement les 20 comprimés puis calculer la masse moyenne.

Normes : 120.25mg à 139.75mg.

-Contrôle de l'uniformité de masse :

Effectuer ce contrôle sur 20 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine, au début, au milieu et à la fin de compression.

Normes : l'essai est conforme si deux comprimés au plus se situent en dehors de l'intervalle de la masse moyenne +/-7.5% mais aucun d'eux ne se retrouve en dehors de l'intervalle de la masse moyenne +/-15%.

-Contrôle de la friabilité :

Effectuer ce contrôle sur 20 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine, au milieu et à la fin de compression. Le test est assuré grâce au friabilimètre.

$F = \frac{(p_i - p_f)}{p_i} \times 100$, p_i =pesée initiale, p_f =pesée finale

Normes : inférieur ou égale à 1%.

-Test de désagrégation des comprimés :

Effectuer ce contrôle sur 6 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine, au milieu et en fin de compression.

Normes : inférieur ou égale à 15 min.

-Test de sécabilité

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage de la machine, au début sur 30 Comprimés

•LCQ :

Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 30 minutes.

Dosage du PA : par spectrophotométrie d'absorption dans UV- visible à 277nm.

-Test de dissolution : les conditions opératoires retenues pour réaliser le test de dissolution sont :

- Système : palette.
- Milieu de dissolution : Tampon phosphate PH =.5,8
- Volume du milieu : 900ml
- Vitesse d'agitation : 50 tours / min.
- Température :37+/-0.5°C.
- Temps de dissolution : 45min.

Après dissolution, la lecture de l'absorption se fait à une longueur d'onde de 283 nm en présence d'une solution étalon.

➤ **Contrôle en cours du conditionnement primaire**

-Test d'étanchéité :test réalisé par l'IPC :

Effectuer un test d'étanchéité sur 12 blisters prélevés à la sortie de la blistéreuse, au démarrage (à vide et à plein), au milieu et à la fin du conditionnement, suite à un arrêt prolongé ou changement de bobine de PVC/PVDC transparent ou d'aluminium, puis renseigner la fiche de contrôle IPC en cours de conditionnement.

-Contrôle des systèmes de détection de la caméra :

Ce test est réalisé par l'IPC. Effectuer les contrôles suivants au démarrage, au milieu et à la fin puis renseigner le dossier de lot.

- Détection de l'absence des comprimés.
- Détection de la présence d'un demi-comprimé ou d'un comprimé abimé dans une alvéole.

-Contrôle de l'aspect de mise sous blister :

Ce test est réalisé par l'IPC. Effectuer les contrôles suivants, au démarrage, au milieu, à la fin et en cas de changement de bobine sur 12 blisters prélevés à la sortie de la blistéreuse puis renseigner le dossier de lot :

- Identité et aspect du film aluminium ;
- Identité et nombre de comprimés ;
- Aspect des comprimés ;

- Aspect du PVC/PVDC transparent (alvéoles) et du scellage ;
- Qualité de la découpe ;
- Conformité du compostage (N° de lot et date d'expiration).

➤ **Contrôle en cours du conditionnement secondaire**

-Contrôle des systèmes de détection :

Ce test est réalisé par l'IPC. Il consiste à effectuer les contrôles suivants au démarrage du lot, à chaque changement du fournisseur du film de formage et de scellage, et à chaque changement du fournisseur de l'étui ou de la notice :

- Détection du manque de blister ;
- Détection du manque de notice ;
- Détection de la présence de deux notices.

-Contrôle de l'aspect du produit fini :

Effectuer les contrôles suivants sur 67 unités de ventes au début, au milieu et à la fin sur le produit fini (contrôle effectué sur différentes caisses) :

▪**Contrôle des étuis :**

- Identité et aspect de l'étui ;
- Compostage des variables sur la boîte : N° de lot, date d'expiration et date de fabrication ;
- Identité et nombres de blisters par boîte ;
- Identité et nombre de notices par boîte (une notice par boîte) ;
- Présence, qualité et identité de la vignette (désignation : N° de lot, DDF, DP, N° de DE)

▪**Contrôle des blisters :**

- Identité et aspect du film aluminium ;
- Identité et nombre des comprimés ;
- Aspect des comprimés ;
- Aspect du PVC/PVDC transparent (alvéoles) et de l'aluminium ;
- Qualité de la découpe ;
- Conformité du marquage (N° de lot et date d'expiration).

▪**Contrôle des caisses :**

- Nombre d'unités de vente par caisse ;
- Etiquetée la caisse : désignation du N° de lot, DDF, DDP, N° de caisse, nombre d'unités de vente.

-Contrôle qualité :

Procéder au prélèvement de 42 unités de vente au total selon la procédure échantillonnage

MP/AC/PF et renseigner la fiche de prélèvement du produit fini conformément au relevé de contrôle.

-Contrôle du lot :

A la fin du conditionnement, vérifier :

- Le nombre total de caisses de produit fini produites (y compris l'incomplète) ;
- Le nombre d'unités de vente dans la caisse incomplète.

b. Contrôle du produit fini :

-Echantillonnage : un plan d'échantillonnage précis est adopté.

-Contrôle visuel des éléments suivants : Etui, vignette, blister, notice, comprimés sous blisters selon la méthode d'analyse du produit fini.

-Aspect : comprimé sensiblement blanc, rond, plat et sécable

-Masse moyenne : $120.25 \leq MM \leq 139.75$

-Uniformité des préparations unidoses par uniformité de teneur :

- Niveau 01 : Valeur d'acceptation $\leq 15\%$ avec $k = 2.4$
- Niveau 02 : valeur d'acceptation $\leq 15\%$ et $0.75M \leq \text{chaque unité} \leq 1.25M$ avec $k = 2$.

-Test d'identification du principe actif

• **par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (UV):** la solution essai présente un maximum et un minimum d'absorption aux mêmes longueurs d'ondes que la solution témoin

-Dosage du PA :

• **Méthode A par spectrophotométrie UV-visible :** $95\% \leq D \leq 105\%$

• **Méthode B par HPLC :** les conditions chromatographiques retenues sont :

- Phase mobile : préparer, filtrer et dégazer un mélange eau /tétrahydrofurane/acide acétique glacial (70/30/1)

- Détecteur UV : 254 nm

-Phase stationnaire : 4.6 mm x25 mm ; packing L1

- Débit : 1 ml/min

- Volume d'injection : 20 μ L

- temps d'exécution : supérieur à 2.5 fois le temps de rétention de Furosémide

-conformité de système :

- résolution : supérieure 2,5 entre furosémide et furosémide impureté A USP RS

- Ecart-type relatif (RSD) : inférieure 2.0%

Norme : dosage par HPLC : $90\% \leq D \leq 110\%$

-Taux de dissolution :

Les conditions opératoires sont :

-Milieu de dissolution : Tampon phosphate pH=5.8

-Volume du milieu : 900ml

-Système : palette

-Vitesse de rotation : 50tr/min

-Température : 37 +/-0,5°C

-Temps : 45min

- La norme $Q \geq 75\%$ en 45 min

-Substances apparentées :

Opérer par chromatographie liquide

-Les conditions chromatographiques et conformité de système : identiques à celles de la partie« dosage du PA, Méthode 02 par HPLC »

-La Norme : Résultat $\leq 0,8\%$ de furosémide Impureté B USP RS

-Contrôle microbiologique :

Equipements : Etuve de stérilisation, balance, bain marie régler à 100 °C, Etuve à 20-25°C, Etuve à 30-35°C, étuve à 42-45 °C.

Milieus utilisés :

-Solution tampon peptone au Na Cl pH = 7.0 ;

-Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja ;

-Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ;

-Milieu Sabouraud dextrose gélosé liquéfié ;

-Milieu liquide de Mac Conkey ;

-Milieu gélosée de Mac Conkey.

Tests :

-Dénombrement des Germes Aérobie viable Totaux (DGAT) : < 10³ UFC/g.

-Dénombrement des moisissures/levures totales (DMLT) : < 10² UFC/g.

-Recherche d'Escherichia coli : Absence.

IV.2.7. Etude de stabilité

a. Définition

La stabilité est définie comme étant « l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité » :

▪Les propriétés chimiques d'un médicament sont la teneur en PA, en produit de dégradation et impuretés.

▪Les propriétés physiques concernent le maintien des propriétés pharmaco-techniques

du médicament, l'intégrité du conditionnement et l'absence de signes organoleptiques d'altération (goût, odeur, couleur).

- Les propriétés biopharmaceutiques concernent la biodisponibilité du principe actif à partir de la forme galénique.
- Les propriétés microbiologiques d'un médicament concernent la maintenance du taux de microorganismes dans les normes(66).

b. Objectif :

La présente étude vise la vérification de la stabilité dans le temps des 3 lots 001, 002 et 003 du produit Furozal® 40 mg (forme sèche), fabriqué par SAIDAL, dans le cadre du renouvellement de la décision d'enregistrement.

c. Réalisation des études de stabilité :

Des échantillons de produit fini, prélevés selon un plan d'échantillonnage prédéfini, à partir des trois lots de validation de Furozal®40 mg ont été soumis à une étude de stabilité pendant la durée de validité (02 ans).

Ces échantillons sont conservés dans des conditions de stockage définies et contrôlés à des fréquences déterminées.

Tableau 16 : Déroulement d'une étude de stabilité

Stabilité Température en °C Humidité en %	Périodicité			Durée
En temps réel 25°C /60%	1ère année 3mois	2ème année 6mois	3ème année 12mois	Péremption
Accélérée 40°C / 75%	3^{eme} mois		6^{eme} mois	6 mois
Intermédiaire 30°C / 65%	3ème, 6ème, 9ème et12ème mois			12 mois

V .Résultats

Les résultats obtenus pour les 3 lots sont représentés dans les tableaux ci-dessous :

V.1. Fiche de vide de ligne, pesée et fabrication

Tableau 17 : Résultats de vide de ligne, pesée/ fabrication.

Paramètres*	Résultats					
	001	C/NC	002	C/NC	003	C/NC
Document	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Matières Premières	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Produits vrac et intermédiaires	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Accessoires de Fabrication	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Fûts /contenants	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Equipements	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Déchets	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme

Paramètres* : vérifier l'élimination de toute trace du produit précédent à savoir...

V.2. Nettoyage des locaux et des équipements

Tableau 18 : Résultats du nettoyage des locaux et des équipements

Paramètres critiques	Résultats					
	001	C/NC	002	C/NC	003	C/NC
Nettoyage des locaux : ▪Local de préparation ▪Local de conditionnement	Réalisé	c	Réalisé	c	Réalisé	c
Nettoyage des équipements	Réalisé	c	Réalisé	c	Réalisé	c

Les paramètres d'ambiance ainsi que les fiches de nettoyage sont conformes aux spécifications préétablies.

V.3. Contrôle des produits intermédiaires

➤ Contrôle du grain :

Tableau 19 : Résultats des contrôles du grain

Paramètres Critiques	Normes	Résultats			Interprétation des 3 Lots(conforme/non Conforme)
Aspect	Grain homogène de couleur blanche sans particules étrangères	001 Vérifié	002 Vérifié	003 Vérifié	001/002/003 Conforme
Dosage du PA	95% ≤D≤105%	98 ,46	99 ,75	99,02	Conforme

➤ Contrôles en cours de compression :

Tableau 20 : Résultats des contrôles en cours de compression

Paramètres Critiques	Normes	Résultats			Conformité des 3 Lots001/002/003
Aspect	Comprimé sensiblement Blanc, rond, plat et sécable	001 Vérifié	002 Vérifié	003 Vérifié	Conforme
Masse Moyenne	120.25mg≤Mm ≤139.75mg	131.25	129,84	129,54	Conforme
Epaisseur	2.1 à 2.45mm	2.35	2.35	2 .35	Conforme
Uniformité de masse	Pas plus de 02 comprimés en dehors de l'intervalle de MM±7.5%				
	Aucun comprimé en dehors de l'intervalle DuMM±15%masse	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Vérifié
Friabilité	≤1%	0,11	0,15	0,11	Conforme
Temps de Désagrégation	≤15min	01	01	01	Conforme
Résistance à la Rupture	5 à 9kp	5,93	4,71	6,78	Conforme

Dosage du PA	95% ≤ D ≤ 105%	99,42	98,69	99,66	Conforme
Test de Dissolution	≥ 75% en 45 min	Min:61,9 Max:88,95 Moy:76,8	Min:86,60 Max:96,4 Moy:92,1	Min:91,00 Max:96,1 Moy:93,1	Conforme

➤ **Contrôles en cours du conditionnement**

Tableau 21 : Résultats des contrôles en cours du conditionnement

Paramètres critiques	Résultats		
	001	002	003
Test d'étanchéité	Conforme	ConformeConforme	
Blister :			
-Identité et aspect du film aluminium	Conforme	ConformeConforme	
-Identité et nombre de comprimés	Conforme	ConformeConforme	
-Aspect des comprimés	Conforme	ConformeConforme	
-Aspect du PVC/PVDC (alvéoles)	Conforme	ConformeConforme	
-Qualité de la découpe	Conforme	ConformeConforme	
-Compostage des blisters	Conforme	ConformeConforme	
Etui :			
-Identité et aspect	Conforme	Conforme	Conforme
-Identité et présence d'un blister par étui	Conforme	Conforme	Conforme
-Identité et présence d'une notice par étui	Conforme	Conforme	Conforme
-Identité et présence d'une vignette par étui	Conforme	Conforme	Conforme
-Compostage étui conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Caisse :			
-Présence de 96 étuis par caisse	Conforme	Conforme	Conforme
-Impression de l'étiquette sur la caisse	Conforme	Conforme	Conforme

V.4. Contrôle du produit fini :

Tableau 22 : Résultats des contrôles du produit fini

Paramètres Critiques	Normes	Résultats			Conformité des 3 Lots 001/002/003
Aspect	Comprimé sensiblement Blanc, rond, plat et sécable.	001 Vérifié	002 Vérifié	003 Vérifié	Conforme
Identification du PA par UV :	La solution essai présente un maximum et un minimum d'absorption aux mêmes longueurs d'ondes que la solution témoin.	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Conforme
Masse moyenne (mg)	120.25 à 139.75 mg	131.23	130.63	130.21	Conforme
Uniformité de teneur : -Niveau 1 : -Niveau 2 :	10 unités VA \leq 15% +20 unités VA \leq 15% (30 unités) $0.75M \leq$ chaque unité \leq 1.25M	6.09	7.07	1.45	Conforme
Taux de dissolution	\geq 75% en 45 min	Min : 83.34 Max : 94.825 Moy: 89.01	Min: 91.91 Max : 97.35 Moy : 94.58	Min:84.91 Max : 93.80 Moy : 89.30	Conforme
Dosage du PA % : -Par spectrophotométrie d'absorption dans L'UV	95 à 105	NA	NANA		Non applicable

Par HPLC	90.0 à 110.0	95.08	96.16	99.51	Conforme
Substance apparentées	≤0.8%	0.0380.0360.8			Conforme
Contamination microbienne DGAT(UFC/g)					
-DMLT	≤10³	05	05	05	Conforme
(UFC/g)≤10²		00	00	00	Conforme
-Escherichia	Absence	Absence	Absence	Absence	Conforme

NB : En ce qui concerne les résultats des études de stabilité, celles-ci sont en cours et ne sont pas encore clôturées.

V.5. Application de la MSP (Maitrise Statistique des Procédés) sur les résultats du contrôle de la masse moyenne des 3 lots de validation

V.5.1. Formule de calcul de la moyenne et l'écart type :

• Moyenne :

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n} = \frac{\sum W_i}{W}$$

• L'écart type :

$$S = \left[\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$$

VI. Discussion :

Dans le but de valider les paramètres critiques de chaque étape du procédé de fabrication, les 3 lots de validation ont fait l'objet de nombreux contrôles in process et sur le produit fini. Les résultats de l'ensemble des contrôles réalisés sont conformes aux spécifications préétablies montrant ainsi une bonne maîtrise du procédé de fabrication des comprimés de Furozal® 40mg

Après la vérification continue des paramètres critiques, et les contrôles effectués tout au long du procédé de fabrication, les résultats obtenus sur les 3 lots de validation sont probants et reste dans les limites des critères d'acceptation et conformes aux spécifications.

Toutes les données obtenues sont recueillies et retranscrites dans un rapport de validation qui permet de statuer sur la validité du procédé étudié, mais également de noter et justifier toutes déviations observées avec proposition de modifications ou d'améliorations

Conclusion

L'OMS a fait de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments le fondement de sa stratégie thérapeutique.

D'où la nécessité d'accéder à un médicament fiable et sans danger pour tout être humain. Les entreprises pharmaceutiques sont jugées sur leur capacité à conduire et contrôler leurs processus. Pour ce faire, ils doivent avoir une démarche d'assurance qualité à tous les niveaux de l'entreprise. L'objectif est d'analyser les aspects critiques pour maintenir la fabrication dans des tolérances acceptables.

Le développement d'un médicament est un processus long, coûteux et en plusieurs étapes. Chaque étape doit être validée en impliquant plusieurs ressources, matérielles et humaines, en tenant compte des paramètres critiques influençant le procédé et les caractéristiques du produit fini. La validation d'un procédé de fabrication est aujourd'hui une étape importante et obligatoire dans toute industrie pharmaceutique.

Le cas de la validation du procédé de fabrication de Furozal® 40mg de l'entreprise SAIDAL, illustre la mise en place de cette méthodologie de validation où les résultats obtenus confirment la satisfaction aux exigences des BPF. De plus, la validation effectuée sur les trois lots a permis d'apporter la preuve d'une parfaite maîtrise du procédé de fabrication.

Outre les différents contrôles pratiqués lors de la validation d'un procédé de fabrication, les études statistiques fournissent des conclusions pour assurer que le procédé est sous contrôle et produit de façon continue des médicaments de qualité requise assurant ainsi la reproductibilité à long terme du procédé.

A travers ce travail, la validation du procédé de fabrication s'est montrée très efficace et utile dans l'assurance qualité car elle accompagne le médicament depuis sa conception jusqu'à sa commercialisation. La validation est un outil clé aux mains des industries pharmaceutiques pour aspirer au progrès grâce aux meilleures connaissances et suivis de la maintenance préventive des équipements.

Références bibliographiques

1. ANSM France. Bonnes pratiques de fabrication (BPF). 2016.
2. OMS. Annexe 6 bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication. :1996.
3. KEICHEMIR N. Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche Lyrica Gélule. 2013.
4. Dietrick JM, Loftus BT. Regulatory basis for process validation. 3rd ed. Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York 2003:41-6.
5. Long M, Baseman H, Henkels W. FDA's New Process Validation Guidance: Industry Reaction, Questions, and Challenges. Pharmaceutical technology. 2011:16-23.
6. Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliquée aux formes solides orales 2011.
7. Chao AY, Forbes FS, Johnson RF, Doehren PV. Prospective Process Validation 3rd ed. Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York 2003:47-70.
8. Agence française de sécurité des produits de santé : Bonne pratiques de fabrication, bulletin officiel N°2009/9 bis Fascicule spécial. 2009.
9. Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques GUI-0029, CANADA; . 2009.
10. Botet J. Guide pratique pour les projets d'installations pharmaceutiques: STE Packaging Engineering; . 2005.
11. OMS. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation; . 1997.
12. Pharmaceutical inspection convention. Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation and cleaning validation; . 2007.
13. Koudoua D. Gestion des intrants : comparaison entre exigences BPF et norme ISO 9001 version 2008 2014.
14. Agalloco J, Carleton F. Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition: CRC Press. 2007.
15. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2019.
16. Haider SI. Pharmaceutical Master Validation Plan: The Ultimate Guide to FDA G. 2001.
17. Haider SI. Validation Standard Operating Procedures: A Step by Step Guide for Achieving Compliance in the Pharmaceutical MD, and Biotech Industries: CRC Press. 2006.
18. Nash R, Wachter A. Pharmaceutical Process Validation: An International: Taylor & Francis; . 2003.

19. Huber L. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*, Second Edition: Taylor & Francis;.2007.
20. Convention d'Inspection Pharmaceutique PIC/S (Europe). *Recommandations sur le plan maitre de validation. les qualifications d'installation et opérationnelle, la validation des procédés non stériles et la validation nettoyage*. 2004.
21. Commission européenne. Direction générale de la santé. *EudraLex Volume 4 – Lignes directrices EU pour les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire – Annexe 15: Qualification and Validation*. 2015.
22. Shadle P. *Qualification of raw materials for biopharmaceutical use*. BioPharm International. 2004; Vol. 17, 2,:pp. 28-41.
23. Rudolph JS, Sepelyak RJ. *Validation of solid dosage form*. 3e éd Dekker Inc. *Pharmaceutical Process Validation*. New York. 2003:pp. 198-229.
24. U.S. Food and Drug Administration. *Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations, guidance for industry*. 2003
25. OMS. *WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles*. Série de rapports technique de l'OMS, n° 961,annexe 3. 2011.
26. AgenceEuropéenne des Médicaments. *Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems*. Londres, . 2012.
27. J.R. C. *Why GMPs? What are GMPs and why do we need them? The Biopharm International Guide*. 2004.:pp. 4-7.
28. ICH,Q7 *Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients, guidance for industry*, August 2010.
29. . Ministère de la Santé, et de la Réforme Hospitalière de l'Algérie 1997 *Pharmacie, documentation juridique* (1997)
30. Djamila K. *Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) : Le projet de décret exécutif en cours d'examen au SGG*. El Watan. 21 Avril 2019.
31. *Journal Officiel: un décret fixant les missions de l'ANPP*.
32. Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Paris: Elsevier Masson. 2009.
33. EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*). *Publication de l'addendum 5.8 [en ligne]*. *Pharmeuropa* 19.2,2007,Disponiblesur: <https://www.edqm.eu/fr/accueil-DEQM-628.html> (Consulté le 30 mars 2020).
34. Mayersohn M. *Principles of drug absorption*. in: Banker, G. S. and Rhodes,C. T. (Ed.) *Modem pharmaceuticals*. New York, Marcel Dekker 2002:23-66.

35. Nachaegari SK, Bansal AK. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology* 29. 2004:52-64.
36. Aiache JM, Aiache S, Renoux R. *Initiation à la connaissance du médicament*. Paris. 2001 :20-8.
37. PHARMACOPEE EUROPEENNE, 9.2e édition, juillet 2017 (Ph. Eu. 9.2) [**en ligne**]. EDQM Conseil del'Europe, 2017. Disponible sur : <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>. (Consulté le 24Avril2020).
38. Vergnaud, J.-M. (1993). *Controlled drug release of oral dosage forms*. New York, Ellis Honwood
39. Alderbom G. Tablets and compaction. in: Aulton, M. E. (Ed.) *Pharmaceutics : the science of dosage form design*. Edinburgh ; Toronto, ChurchillLivingstone. 2002: 397-440.
40. Cao B, Ling C. Comprimés, in: Zhuang, Y., Cao, B. and Xiao, R. (Ed.) *Technologiepratiquepharmaceutique (Version chinoise)*. Beijing, Maison du peupled'édition de médecine. 1998:1-4.
41. . British Patent N° 9977 : Shaping pills, lo zenges and black lead by pressure in dies. 1999.
42. Rosenthal P. EineCompressionspresseenschr, Berlin KlinWoch. 1994:11, 417.
43. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie. . 1995:Série 2, Tome 12, 34.
44. A.Riche JP. *Chimie*. 1990:29, 587.
45. Lescaux. *Bul. Sci. Pharmacol*, . 1994:90.
46. A. Goris. *Pharmacie Galénique*, Paris, Masson. 1992:1604-18.
47. L. Pariente. *Naissance et évolution de quinze formes pharmaceutiques*, Paris, Edition Louis. 1996: 33.
48. PHARMACOPEE EUROPEENNE, 8ème éd. (Ph. Eu. 8.0.) [**en ligne**]. EDQM Conseil del'Europe, 2014. Disponible sur : <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>. (Consulté le 28 juin2020).
49. Hui HW, Robinson JR. Design and fabrication of oral controlledreleasedmg delivery systems. in: Robinson, J. R. and Lee, V. H. L. (Ed.) *Controlleddrug delivery: fundamentals and applications*. New York, Dekker. 1997: 373-432.
50. Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 8(1). 2005:76-93.
51. Kristensen H, Schaefer T. Granulation, a review on wet granulation. *Drug Dey. md. Pharm.* . 1997:03-72.
52. Summers M, Aulton M. Granulation. in: Aulton, M. E. (Ed.) *Pharmaceutics : the science of dosage form design*. Edinburgh ; Toronto, Churchill Livingstone . 2002:364-78.

53. MCCABE WL, SMITH JC, HARRIOT P. Unit operations of chemical engineering, 5th edition, McGraw-Hill. (1993),:1130.
54. GOTOH K, MATSUDA H, HIGASHITANI K. Powder Technology Handbook, Second edition, New-York, Marcel-Dekker,. 1997:944.
55. LIEBERMAN HA, LACHMAN L, SCHWARTZ JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets, volume 2, Marcel Dekker. 1990:616.
56. ARMSTRONG NA. Direct compression characteristics of granulated lactilol, Pharm. Technol. Eur.10(2). 1998:42-6.
57. Jivraj M, Martini LG, and Thomson CM. “An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets.” Pharmaceutical Science & Technology Today 2. 2000:58-63.
58. KANIG JL. Symposium on new techniques in direct compression of pharmaceuticals tablets, London, Eng. 1970.
59. [23/04/2020]; Available from: <https://wwwsaidalgroupdz/>.
60. [19/06/2020]; Available from : <https://wwwmastercontrolcom/fr/quality/deviations/>.
61. [14/04/2020]; Available from : <https://dumasccsdcnrsfr/dumas-00684872/document>.
62. [28/01/2020]; Available from : <https://wwwmagicofficeio/definition-classement-et-archivage-des-documents-administratifs>.
63. Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne. 2011:ministère français du travail de l’emploi et de la santé
64. Daoud k Cours aide statistique et cartes de contrôle 2016.
65. Daoud k Cours techniques statistiques 2016.
66. ICH Q1C.Stability Testing of New Dosage Forms.