

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1-



M. MAHFOUD M.
Maitre Assistant en
MICROBIOLOGIE
Laboratoire Central C.H.U Blida

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

LA VALIDATION DU PROCESS DE FABRICATION
DE FORMES LIQUIDES ORALES NON STERILES

ORLES NON STERILES

Thèse d'exercices de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : septembre 2017.

Présenté par :

- NEFFAD OUISSAM
- KHENNOUCHE DALILA

Devant le jury :

- Mr. M.MAHFOUD Maitre assistant en microbiologie.....Président
- Mr.I. BENGHEZAL Maitre assistant en biophysique pharmaceutique.....Promoteur
- Mme.K. REGGABI Maitre assistante en biophysique pharmaceutiqueMembre
- Mme.F. REGGABI Maitre assistante en biophysique pharmaceutiqueMembre

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nos avoir donné les forces, la Volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur Mr. BENGHEZAL.I pour l'orientation, la confiance on précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Aussi Je profite de cette occasion pour adresser mes sincères remerciements à Mr.MAHFOUD.M l'adjoint du chef du département de pharmacie pour sa pédagogie, sa patience, sa disponibilité et son dévouement et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils Nos ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance.

Enfin je ne peux pas oublier les gens du département de pharmacie de l'université saoud dahlab où était le début de mon chemin. Je les remercie sincèrement pour m'avoir donné ce niveau doctorat, ce niveau qui a constitué mon véritable appui et mon support durant ce travail et il le fera le long du mon chemin professionnel...

Neffad et Khanouche

Merci

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail à :

*Mes parents qui ont consacré leur vie pour que La mienne
soit meilleure et pour leurs aides et encouragement.*

Mes frères et Mes amis(e)

de Blida, Alger, et Boumerdes.

A tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin

Et sans oublier mes enseignements qui m'ont soutenu

durant toutes mes années d'études

Tous mes amis sans exception

Et bien sur à moi-même.

N.OUISSAM

DEDICACES

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui toujours crut en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à:

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes sœurs

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.

Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.

A mes amis

En souvenir des agréables moments partagés.

Kh. dalila

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACE.....	II
SOMMAIRE.....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES ABREVIATION.....	XII
INTRODUCTION.....	1
Première partie : CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET DEFINITION	
RELATIFS A LA VALIDATION	
CHAPITRE I: LA PLACE DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE	
PHARMACEUTIQUE	
I.1. Notion de la qualité.....	03
I.2. Système assurance qualité.....	04
I.3. Maitrise de la qualité.....	04
CHAPITRE II : LA VALIDATION DU PROCESSUS DE	
FABRICATION DU MEDICAMENT	
II.1. Généralité.....	08
II.1.1. Médicament.....	08
II.1.1.1. Médicament générique.....	08
II.1.2. Eléments constitutifs du médicament.....	08
II.1.2.1. Principe actif.....	08
II.1.2.2. Excipient.....	09
II.1.2.3. Article Conditionnement.....	09
II.1.3. Qu'est un processus de fabrication ?.....	09
II.1.4. Validation d'un procédé de fabrication.....	10
II.2. Validation et Réglementation.....	11
II.2.1. Historique de la validation.....	11
II.2.2. Pourquoi valider ?.....	12
II.2.3. Les bases réglementaires en vigueur.....	12
II.2.3.1. Bonnes pratiques de fabrication.....	12
II.2.3.1.1. Guide BPF Chapitre 5 : Production.....	15
II.2.3.1.2. Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation.....	15

II.2.3.2. GMP américaines.....	16
II.3. Les directives ICH.....	18
II.3.1. Développement Pharmaceutique, ICH Q8 & Q8R.....	20
II.3.2. Management du risque par la qualité, ICH Q9.....	21
II.3.3. Système Pharmaceutique de qualité, ICH Q10.....	22
II.3.3.1. Les guidelines de la FDA et de l'EMA.....	24
II.3.3.1.1. La Food and Drug Administration (FDA).....	24
II.3.3.1.2. L'European Medicines Agency (EMA).....	26
II.4. Pré-requise à la validation des procédés.....	27
II.4.1. Qualification.....	27
II.4.1.1. Qualification de conception.....	28
II.4.1.2. Qualification d'installation.....	29
II.4.1.3. Qualification opérationnelle.....	29
II.4.1.4. Qualification de performance.....	29
II.4.2. Habilitation du personnel.....	29
II.4.3. Validation des méthodes analytiques.....	31
II.5. Différents types de validation des procédés.....	32
II.5.1. Validation prospective.....	33
II.5.2. Validation rétrospective.....	33
II.5.3. Validation concomitante (ou simultanée).....	34
II.5.4. Revalidation.....	34
II.6. Maitrise des changements.....	35
II.7. Principaux document en validation.....	36
II.7.1. Le Plan Directeur de Validation (PDV).....	36
II.7.2. Protocole de validation.....	37
II.7.3. Rapport de validation.....	38
II.8. Autres types de validation.....	38
II.8.1. Validation du prélèvement.....	38
II.8.2. Validation des matières premières.....	39
II.8.3. Validation de la durée du stockage.....	39

CHAPITRE III : LES DIFFERENTES APPROCHES DE VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION

III.1. L'approche « traditionnelle » de la validation.....	40
--	----

III.1.1. La phase de développement.....	41
III.1.1.1. Développement de la formule.....	41
III.1.1.2. Développement du procédé.....	41
III.1.2. La phase d'augmentation d'échelle (scale up).....	42
III.1.3. La phase de validation.....	43
III.1.4. La phase de production.....	45
III.2. L'approche de Vérification en Continu des Procédés.....	46
III.2.1. Conception du procédé (Process Design).....	47
III.2.2. Qualification du procédé (Process Qualification).....	48
III.2.3. Vérification continue du procédé (Continued Process Verification).....	48
III.3. Comparaison des deux approches.....	49

Deuxième partie : VALIDATION DU PROCESSUS DE FABRICATION DE FORMES LIQUIDES ORALES

CHAPITRE I : GENERALITE

I. Généralité	51
I.1. Formes pharmaceutiques orale.....	51
I.2. Liquides pour usage oral.....	51
I.3. Dissolution.....	52
I.4. Dispersion.....	52

CHAPITRE II : FABRICATION DE FORMES LIQUIDES ORALES

II.1. Sirops.....	53
II.1.1. Définition des sirops.....	53
II.1.2. Avantages des sirops.....	53
II.1.3. Inconvénients des sirops.....	53
II.1.4. Altération des sirops.....	54
II.1.4.1. Cristallisation du saccharose.....	54
II.1.4.2. Inversion du saccharose.....	54
II.1.4.3. Envahissement microorganique et fermentations.....	55
II.1.5. Conservation des sirops.....	55
II.1.6. Emplois.....	55
II.1.7. Potions.....	55
II.1.8. Les pré-requis à fabrication des sirops.....	56
II.1.9. Procédé de fabrication des sirops.....	57

II.1.9.1. Les Equipements de préparations.....	57
II.1.9.2. Préparation du mélange.....	57
II.1.9.2.1. Dissolution à chaud.....	58
II.1.9.2.2. Dissolution à froid.....	58
II.1.9.2.3. Cuisson du sirop.....	58
II.1.9.3. Mode opératoire (MO) [2 ; 50].....	58
II.1.9.3.1. Préparation du sirop simple.....	58
II.1.9.4. Clarification.....	59
II.1.9.5. Stockage du mélange final.....	59
II.1.9.6. Conditionnement des sirops.....	59
II.1.10. Méthode de contrôle.....	60
II.1.10.1. Caractères organoleptiques.....	60
II.1.10.2. Caractères physiques.....	61
II.1.10.3. Caractères chimiques.....	61
II.2. Suspensions.....	62
II.2.1. Définition des suspensions.....	62
II.2.2. Avantages des suspensions.....	62
II.2.3. Inconvénients des suspensions.....	63
II.2.4. Propriétés des suspensions.....	63
II.2.5. Conditions de stabilité.....	63
II.2.5.1. Facteurs intervenant sur la stabilité des suspensions pharmaceutiques.....	63
II.2.5.2. La sédimentation des particules.....	64
II.2.5.3. Vitesse de sédimentation.....	64
II.2.5.4. Structure du sédiment.....	64
II.2.6. Problèmes liés à la formulation des suspensions.....	66
II.2.6.1. Taille des particules.....	66
II.2.6.2. Energie de surface et différentes forces d'interactions particulaires.....	66
II.2.7. Formation et fabrication des suspensions.....	68
II.2.7.1. Formation des suspensions.....	68
II.2.7.2. Fabrication des suspensions.....	69
II.2.7.3. Conditionnement des suspensions.....	70
II.2.8. Essais des suspensions.....	70
II.3. Emulsion.....	71
II.3.1. Définition des émulsions.....	71

II.3.2. Classification des émulsions.....	72
II.3.3. Instabilités des émulsions.....	74
II.3.3.1. Crémage (ou sédimentation).....	75
II.3.3.2. Flocculation et coalescence.....	75
II.3.3.3. Inversion de phase.....	77
II.3.4. Procède de fabrication des émulsions.....	78
II.3.5. Préparation des émulsions.....	79
II.3.5.1. Matières premières.....	79
II.3.5.2. Surfactifs.....	79
II.3.5.3. Notion de HLB.....	80
II.3.5.4. Préparation proprement dite.....	81
II.3.5.5. Conditionnement des émulsions.....	81
II.3.6. Contrôle des émulsions.....	81
CHAPITRE III : MAITRISE STATISTIQUE DES PROCEDES (MSP)	
III.1. Généralité.....	83
III.1.1. MAITRISE STATISTIQUE DES PROCEDES.....	83
III.1.2. La capabilité.....	83
III.1.3. La capabilité des processus.....	83
III.2. Rappel des bases statistiques.....	83
III.2.1. Loi normale.....	84
III.2.2. Variabilité.....	84
III.2.2.1. Centrage.....	86
III.2.2.2. Dispersion.....	86
III.2.3. Tolérance.....	88
III. 3. Indicateurs de capabilité « procédé ».....	89
III. 3.1. Indicateur de capabilité « procédé simple » [Cp ou <i>Cap</i>].....	89
III. 3.2. Indicateur de capabilité « procédé centré ».....	90
III.4. Application de la MSP pour la validation du processus de fabrication.....	91
III.4.1. L'analyse de criticité.....	92
III.4.1.1. Détermination des paramètres influents.....	93
III.4.1.2. Méthodologie de création.....	93
III.4.1.3. Détermination de la criticité des paramètres influents pour chaque produit.....	95
III.4.2. Le suivi statistique.....	95
III.4.2.1. Sélection des paramètres et des attributs à suivre.....	96

III.4.2.2. Analyse des données recueillies.....	96
Conclusion.....	101
Bibliographie.....	102
Annexes.....	107
Resumé.....	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les GMP applicables à la validation des procédés de fabrication [9].....	18
Tableau 2 : les différentes missions, relatives à la validation, confiées aux départements industriels.....	30
Tableau 3 : Les principales étapes de développement d'un procédé de fabrication et les activités correspondantes [6].....	42
Tableau 4 : Comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche par vérification continue du procédé (Kettlewell R., 2011) [54].....	50
Tableau 5 : L'interprétation des études de capabilité.....	90
Tableau 6 : Définition des différents types de paramètres procédés [9].....	94
Tableau 7 : Les représentations graphiques simples [9].....	97

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de la gestion du risque qualité selon les BPF	05
Figure 2 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa	06
Figure3 : Principe AQ : « Roue de Deming » (PDCA).....	07
Figure 4 : Schéma du déroulement d'un procédé de fabrication [9].....	10
Figure 5 : Approche des 5 M appliquée à la lecture des BPF	14
Figure 6 : Système de « qualité par la conception » (France G., 2009).....	20
Figure7 : Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9 (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005).....	21
Figure 8 : Schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10 (29).....	22
Figure 9 : Contribution ICH Q8, Q9, Q10 à la réduction du risque (France G., 2009).....	23
Figure 10 : Schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament.....	23
Figure 11 : Les étapes du processus de validation [8].....	25
Figure 12 : Les étapes de qualification des équipements [18].....	28
Figure 13 : Détermination de la nécessité d'une revalidation [54].....	35
Figure 14 : Arbre décisionnel de la validation et maîtrise des changements (Laboratoires Delpharm, 2009).....	36
Figure 15 : Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament selon une approche "traditionnelle" de validation [9].....	40
Figure 16 : Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament selon une approche de Vérification en Continu du Procédé [9].....	47
Figure 17 : Principaux types de dispersion.....	52
Figure 18 : Influence de l'addition d'un agent flocculant sur une suspension de sous nitrate de bismuth.....	67
Figure 19 : Représentation schématique de l'environnement d'une particule chargée et explication du potentiel zéta.....	67
Figure 20 : Emulsion : phase dispersée et phase dispersante.....	71
Figure 21 : Représentation d'une émulsion avec émulsifiant.....	72
Figure 22 : Les 2 types d'émulsions simples.....	73
Figure 23 : Émulsions multiple.....	74

Figure 24 : Les principales formes d'instabilité des émulsions (C. KEBAILI).....	74
Figure 25: Film interfacial d'une émulsion H/E.....	75
Figure 26 : Le mécanisme d'inversion de phase.....	78
Figure 27 : Homogénéisateur à filière.....	79
Figure 28 : Schémas des surfactifs (tensioactifs).....	80
Figure 29 : Notion de HLB.....	80
Figure 30 : Composantes croissantes de la variabilité : répétabilité, fidélité intermédiaire et reproductibilité.....	85
Figure 31 : Schéma représentant les trois types de dispersions.....	86
Figure 32 : Schéma caractéristique de la loi de Laplace-Gauss.....	88
Figure 33 : Un recentrage peut suffire.....	90
Figure 34 : Le Cpk sert au recentrage.....	90
Figure 35 : Cas pratiques.....	91
Figure 36 : Schéma représentant la succession des différents documents utilisés dans la stratégie de validation [9] (HPF : Historique du Procédé de Fabrication ; PVP : Protocole de Validation du Procédé ; RVP : Rapport de Validation du Procédé ; HVP : Historique de Validation de Procédé).....	92
Figure 37 : Exemple d'une carte de contrôle.....	98
Figure 38 : Représentations graphiques des différentes possibilités de combinaison entre les valeurs des indices Cp et Cpk.....	100

Liste des abréviations

AC	Article de Conditionnement
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFNOR	Association française de normalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
APR	Revue Annuel Produit
AQ	Assurance qualité
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
CFR	Code of Federal Regulations
CPP	Critical Process Parameter
CPV	Continuous Process Verification
CQA	Critical Quality Attribute
CQ	Contrôle qualité
CTD	Common Technical Document
EMEA/EMA	European Medicinal Agency
EU	European Union
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration
cGMP	(current) Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonization
ISO	International Organization for Standardization
IPC	In Process Control
LD	Ligne Directrice
MO	Mode Opérateur
MP	Matière Première
MSP	Maîtrise Statistique des procédés
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Principe Actif
PAT	Process Analytical Technology
PDV	Plan Directeur de Validation
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
PQR/PVP	Product Quality Review / Protocole de Validation de Procédé
PF	Produit Fini
QbD	Quality by Design
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation

QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
R & D	Recherche et Développement
RVP	Rapport de Validation de Procédé
RVIP	Rapport de Validation Initiale de Procédé
TF	Technique de Fabrication
UE	Union Européenne
US	United States
VP	validation procédé

INTRODUCTION

Introduction

« Valider c'est avant tout maîtriser »

C'est une véritable restructuration que vit le secteur du médicament en Algérie, en effet l'Algérie doit se doter, dans le cadre de sa stratégie sanitaire d'une politique nationale pharmaceutique qui lui assure un approvisionnement suffisant en médicaments de bonne qualité, efficaces et sans danger. Une législation et une réglementation appropriées sont indispensables pour la mise en œuvre.

Toutefois, comme tous les pays en développement qui envisageraient d'entreprendre une production locale, l'Algérie doit tenir compte des considérations suivantes:

Une parfaite connaissance de la technologie appropriée et une maîtrise des techniques de gestion moderne sont à la fois importantes, en vue de favoriser l'obtention des conditions les plus favorables au développement de l'industrie pharmaceutique algérienne. [39]

Historiquement la validation d'un procédé est née dans le domaine de la pharmacie chimique dans un souci de sécurité afin de diminuer tous les risques, par la suite elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique qui doit être soumise à l'ensemble des bonnes pratiques de fabrication. Le médicament ne doit pas être considéré comme un produit mais un service tourné vers le client, il doit être conforme au dossier réglementaire afin d'améliorer son efficacité et sa sécurité après plusieurs tests appliqués sur, son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant sa libération.

Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent tous les aspects critiques des opérations spécifiques. Pour cette raison la validation pharmaceutique et les contrôles sont importants dans l'industrie pharmaceutique.

Selon les BPF, la validation des processus est le moyen d'assurer et de fournir des preuves documentaires que les processus sont capables de produire de façon constante et reproductible, un produit fini de la qualité requise qui répond aux spécifications préétablies.

L'industrie pharmaceutique doit élaborer une méthodologie définissant les étapes à mettre en œuvre au niveau de la zone de production pour effectuer la validation des procédés de fabrication du médicament.

Comment concevoir les étapes nécessaires pour la validation des procédés de fabrication du médicament ? Et pourquoi valider ?

Le but de mon travail est de répondre à ces points d'interrogations en suivant une démarche pour appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation des procédés de fabrication.

Dans un premier temps et pour bien situer notre travail, le premier chapitre de la première partie vous permettra de mieux comprendre la place de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Ensuite, on a défini la validation des procédés de fabrication du médicament dans sa globalité, avec notamment les différents textes réglementaires donnant les lignes directrices de la marche à suivre en vue d'une validation des processus de fabrication, ainsi que les pré-requis, les différents types de validation, et les principaux documents retrouvés en validation.

Le troisième chapitre s'attachera à détailler tout d'abord, l'approche « traditionnelle » de validation, principalement mise en œuvre actuellement, puis l'approche de vérification en continu du procédé, approche nouvellement décrite par les autorités réglementaires, telles que la FDA et l'EMA.

La seconde partie abordera plus particulièrement la validation du procédé de fabrication des trois formes orales liquides principales : les sirops, les suspensions et les émulsions. Enfin, une description des maîtrises statistiques des procédés (MSP) sera effectuée avec la mise en place d'outils et de méthodes concernant l'analyse de criticité et le suivi statistique.

Alors

Première partie :

**CONTEXTE REGLEMENTAIRE
ET DEFINITION RELATIFS A LA
VALIDATION**

CHAPITRE I:
LA PLACE DE LA QUALITE
DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un secteur spécifique, sa spécificité est due à son rôle très délicat qui est de produire et de mettre sur le marché des produits qui ont un impact direct sur la santé humaine et animale, raison pour laquelle il doit être bien contrôlé et régulé. La formulation d'une politique pharmaceutique doit être suivie immédiatement de l'adoption d'une législation appropriée et d'une réglementation qui lui apportent un cadre juridique et en assurent l'exécution. La législation a un rôle important à jouer pour que les produits pharmaceutiques soient d'une qualité, d'une innocuité et d'une efficacité acceptables, elle doit aussi régir leur disponibilité et leur distribution.

I.1. Notion de la qualité

Si on se réfère aux dictionnaires et référentiels, la qualité est définie ainsi : Selon le dictionnaire Larousse, la Qualité est la « *Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable* ». [14] Plus précisément, selon la norme AFNOR ISO 8402 c'est « *l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites* », suivant les attentes clients. [41]

Cette définition fait référence aux « besoins exprimés » c'est-à-dire la notion de satisfaction des besoins du client mais aussi aux « besoins implicites » correspondants à la conformité du produit ou du service. En effet, le client définit une qualité d'une manière subjective, et c'est à l'entreprise de traduire ces besoins de façon objective. La qualité au sein de l'entreprise a donc pour objectif la conformité du produit ou du service à des spécifications.

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à satisfaire le client.

La norme ISO 9000 : 2000 la définit comme ceci : *Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.* [42] Appliquée au domaine pharmaceutique, la qualité correspond à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Elle représente également un outil d'amélioration compétitive et d'optimisation, elle permet aussi de garantir la maîtrise des systèmes et leurs progrès. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament de sa conception à sa commercialisation.

I.2. Système assurance qualité

La norme ISO 9000 (2005) définit l'assurance qualité comme « *partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites* ».

Selon le guide des BPFN° 2015/12 bis, 2015, l'assurance qualité est définie comme « *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 et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.* » [1].

L'assurance qualité veille au respect des règles et des procédures concernant l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information, formation. Elle est donc le garant du « faire bien ».

L'assurance qualité a pour mission de garantir la qualité des produits en agissant sur les 5M: la matière, la main d'œuvre, le matériel, le milieu et la méthode.

En d'autres termes, pour assurer le maintien de la qualité, l'assurance qualité peut se résumer en une démarche qui tend vers le zéro défaut. Cette démarche prévient l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori. Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir entre autre la validation des procédés de production assurant ainsi son efficacité et sa reproductibilité.

I.3. Maîtrise de la qualité

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences de qualité. Maîtriser la qualité, ce n'est autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues ; c'est maîtriser les activités qui concourent à la création du produit et leurs résultats ; c'est maîtriser le processus de création [11].

Selon les BPF, N° 2015/12 bis, 2015, la qualité doit être maintenue au niveau requis tout au long du cycle de vie du produit, afin que ce dernier reste conforme aux spécifications préalablement déterminées et enregistrées dans le dossier technique. Ceci démontre l'importance du système qualité pharmaceutique dont l'efficacité repose, entre autres, sur sa composante de gestion du risque qualité. [1]

La gestion du risque qualité est « *un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité de la substance active. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.* »

Il est couramment admis que le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. [1]

Compétentes des garanties accrues quant à la capacité de l'entreprise à traiter les risques potentiels pour le patient.

La gestion du risque qualité repose sur deux principes :

- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est liée à la protection du patient par la communication avec l'utilisateur de la substance active ;
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré. [1].

Le modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme suivant :

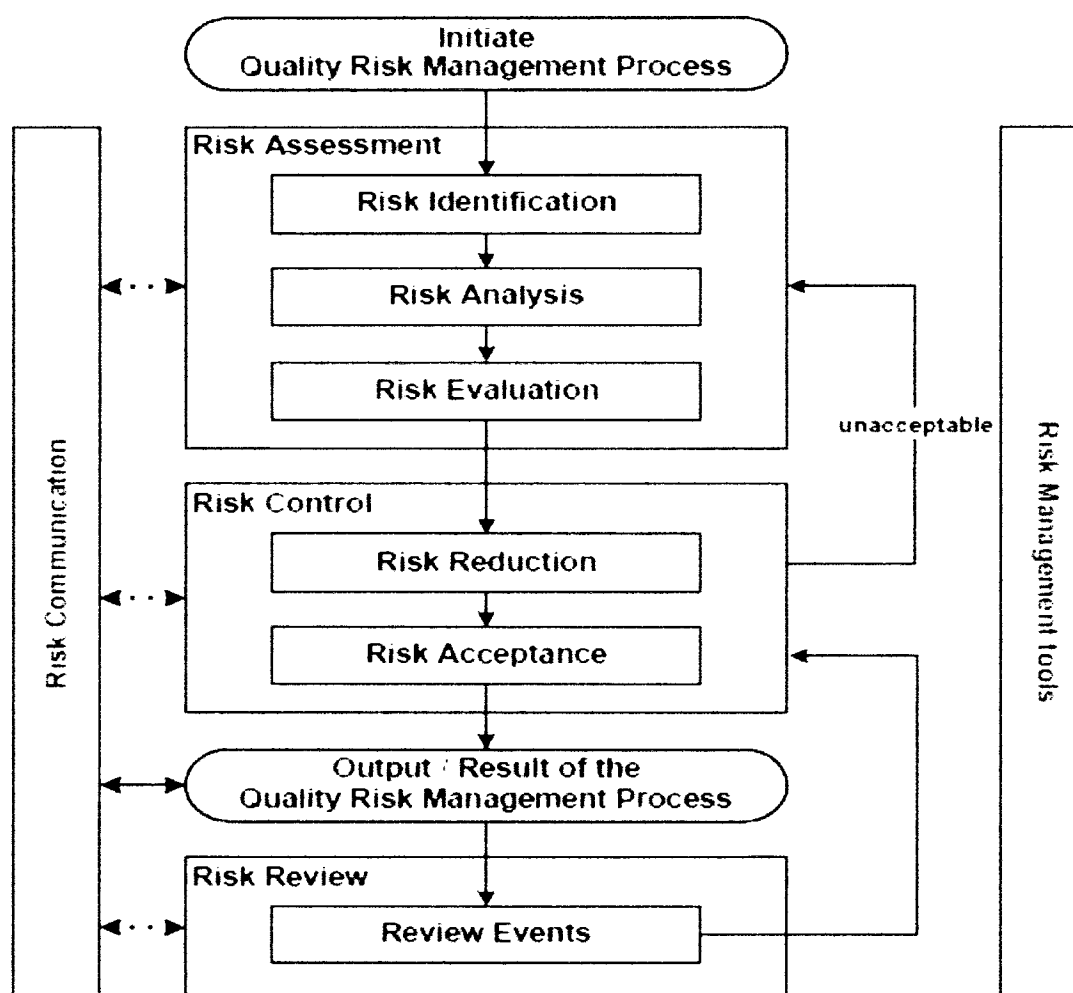


Fig.1. Diagramme de la gestion du risque qualité selon les BPF [1].

Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels liés au **5M**.

Les **5M** représentent les cinq paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus. Les 5 questions à se poser sont les suivantes [38]:

- Le personnel (Main-d'œuvre) est-il compétent, formé?
- Les Matériaux sont ils adaptés, entretenus?
- Les Méthodes de travail sont elles définies, validées?
- Le Milieu (environnement de travail) est il adapté?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes?

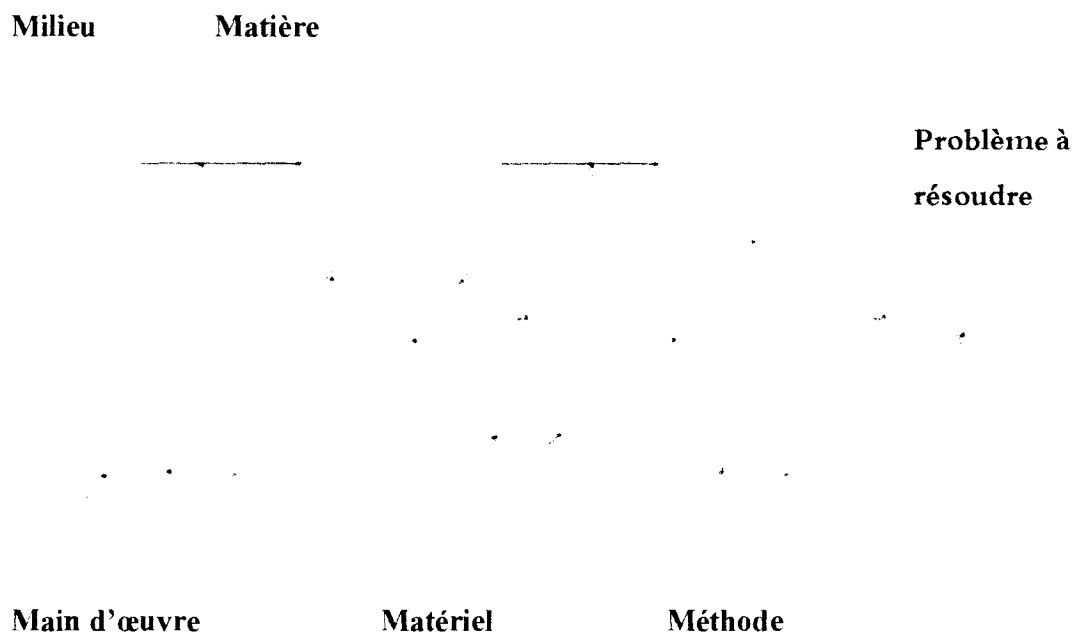


Fig.2. Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

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

L'un des principes de base de la qualité est la prévention et l'amélioration permanente, cela signifie que la qualité est un projet sans fin dont le but est de prendre en compte les dysfonctionnements le plus en amont possible ; ainsi la qualité peut être représentée par un cycle d'actions correctives et préventives, appelé « **Roue de Deming** » (PDCA) qui est un concept ayant comme but la maîtrise et l'amélioration de la qualité en 4 temps :

1. Plan (planifier) : définir les objectifs à atteindre
2. Do (faire) : mise en œuvre des actions correctives
3. Check (vérifier) : vérifier l'atteinte des objectifs fixés
4. Act (agir) : prendre les mesures préventives.

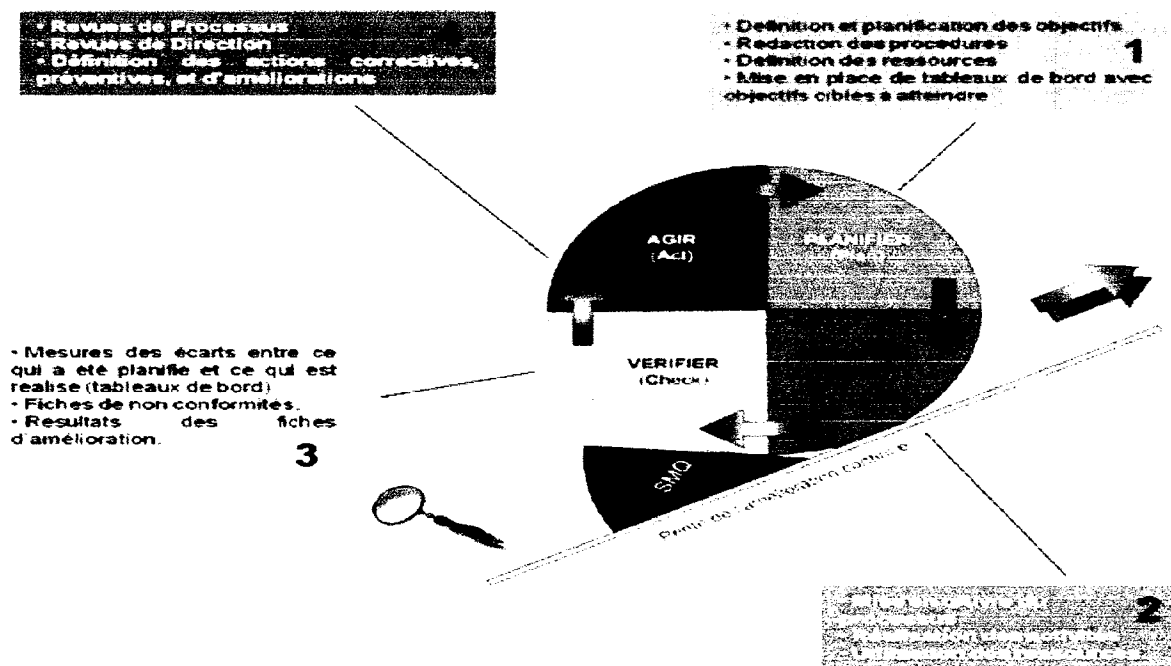


Fig.3. Principe AQ : « Roue de Deming » (PDCA) [38]

CHAPITRE II :
LA VALIDATION DU
PROCESSUS DE FABRICATION
DU MEDICAMENT

II.1.Généralité

II.1.1. Médicament

Le médicament n'est pas un produit anodin. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé. Il est défini officiellement par le code de la Santé Publique en Algérie et plus précisément par son **article 4 de la loi de la santé 08-13** : *«On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.* ». Ainsi, sont notamment considérés comme des médicaments :

- ✓ Les produits diététiques qui renferment dans leurs compositions des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.
- ✓ Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

La même définition est retenue par le code la santé publique et plus précisément par son **article L.5111-1**.

II.1.1.1.Médicament Générique

Le médicament générique est défini par l'**article L.5121-1** du code de la Santé publique en France on entend par médicament générique d'un médicament de référence *« une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées »*.

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes normes de sécurité et d'efficacité (article L 5121-1 du Code de la Santé Publique) que les médicaments de référence. Un médicament générique est moins cher que le médicament princeps car il ne nécessite pas de programme de recherche fondamentale ; en effet, la/les molécule(s) qui le compose(nt) a/ont déjà été étudié(es).

II.1.2.Eléments constitutifs du médicament

II.1.2.1. principe actif (PA)

Le principe actif ou substance active est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet indirect en rapport avec le diagnostic, le traitement, la prévention d'une maladie. Il agit sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. [2]

II.1.2.2. Excipient

Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s). C'est une substance inactive par elle-même, elle n'a aucune activité pharmacologique recherchée mais qui facilite l'administration et la conservation du principe actif. Au lieu de terme excipient ceux de véhicule ou adjuvant sont aussi utilisés.

Excipient : reçoit le principe actif.

Véhicule : vecteur du (ou des) principe(s) actif(s). Il est composé d'un ou plusieurs excipients véhiculant les principes actifs jusqu'au lieu d'absorption.

Adjuvant : secondé, assister, aide le principe actif à jouer son rôle.

Une seule propriété est commune à tous les excipients : **l'inertie**.

- Inertie vis-à-vis du principe actif dont l'excipient ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité ;
- Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement ;
- Inertie vis-à-vis de l'organisme.

Certains excipients sont dits "**à effets notoires**" car ils présentent un risque accru de mauvaise tolérance chez des patients sensibles.

En contrepartie, il est important de noter aussi qu'un excipient peut modifier de façon importante l'activité d'un principe actif d'où très souvent la nécessité de refaire des essais cliniques après un changement d'excipient. [2]

II.1.2.3. Article de conditionnement (AC)

Il donne au médicament son aspect définitif que l'on trouve dans les officines. Il a pour but:

- De protéger le médicament des chocs et de tous les facteurs possibles d'altération: lumière, humidité, environnement, souillures diverses.....etc.
- De rendre facile l'utilisation du médicament par le malade.
- porter un étiquetage conforme à la législation pour la sécurité du malade.
- D'être inerte vis-à-vis du contenu du médicament. [2]

II.1.3. Qu'est-ce qu'un processus de fabrication ?

Selon la norme **ISO 9000 version 2000** : « Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire » définit le processus comme : « **Ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie** ». Les éléments d'entrée d'un processus sont généralement les éléments de sortie d'autres processus. [42]

Dans le domaine pharmaceutique les des éléments entrants vont être :

- Les matières premières
- Les équipements de production
- Le personnel
- L'élément sortant va correspondre au produit fini, c'est-à-dire au médicament.

Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé (vitesse d'agitation, débit de pulvérisation, etc.) et intervenant lors des différentes étapes de celui-ci Figure 4. [9]

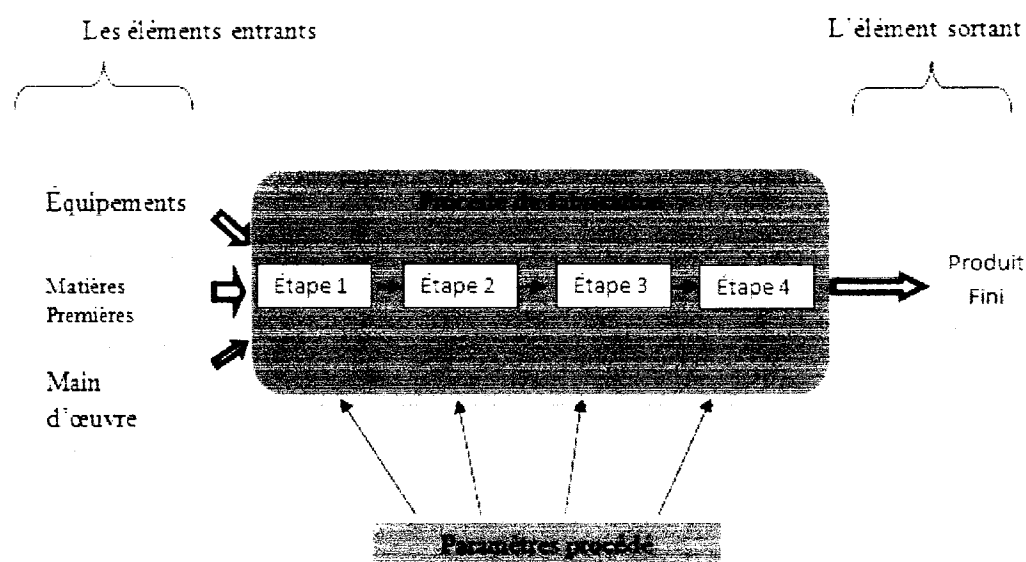


Fig.4. Schéma du déroulement d'un procédé de fabrication [9]

Au cours de la production des différents lots, les paramètres du procédé vont avoir tendance à varier, ce qui va impacter de façon plus ou moins importante la qualité et la conformité du produit fini. Afin de mieux comprendre ces variations et dans le but de les maîtriser, il est nécessaire de valider les processus de fabrication.

II.1.4. Validation d'un procédé de fabrication

De toutes les définitions actuelles, les **4 définitions** les plus souvent référencées sont celles de l'EMA (European Medicinal Agency), de la FDA (Food and Drug Administration), du PIC/S (Pharmaceutical Inspection Coopération Schème) et des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

- Selon les instances européennes du médicament (Commission Européenne, 2001), la validation est « *l'évidence documentée qu'un procédé, opérant sous des paramètres établis, est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise* », c'est-à-dire la conformité du médicament aux
- spécifications prédéterminées et aux attributs qualité. Un procédé validé est capable de produire successivement un produit fini de qualité prédéterminée.
- Selon les instances américaines (U.S. Food and Drug Administration, 2011), un procédé validé est un procédé qui assure la qualité du produit, par la preuve d'une « *évidence scientifique que le procédé de fabrication délivre de manière cohérente et systématique un médicament de qualité exigé* ».

- Selon le **PIC/S** (Pharmaceutical Inspection Coopération Schème, 2009), la validation du procédé de fabrication est « *l'action de prouver, en accord avec les principes des BPF, que toutes les procédures, procédés, matériaux ou systèmes amènent aux résultats attendus* ».
- Selon les **BPF** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes pratiques de fabrication, N° 2015/12 bis, 2015) « *La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies* ».

II.2. Validation et Réglementation [54]

II.2.1. Historique de la validation

Avant le début des années 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas l'obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments. Avant 1962, les écarts aux spécifications étaient démontrés en prélevant des échantillons sur le produit fini et de les analyser.

En 1962, aux États-Unis l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur et procureur américain) suite aux malformations de nouveau-nés en Europe, liées à la prise de thalidomide (Shaddle P. J., 2004) pendant la grossesse de leur mères (loi signée par le président John F. Kennedy le 10 octobre 1962). L'amendement exige que les fabricants de médicaments de démontrer l'efficacité, la sécurité de leurs produits, et de déclarer leurs effets indésirables à la FDA et diffusent clairement aux médecins les avantages et les risques du médicament. 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.

En 1963 que les premiers règlements cGMP, basés sur les directives de contrôle industrielles de l'Association des Fabricants Pharmaceutiques, ont alors été publiés et devenus effectifs.

En 1978, l'expression « procédé de fabrication validé » a été définie dans « Drug Process Inspections Compliance Program » un programme exigeant la conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués. En mai 1987, une directive sur les principes généraux de validation de procédé a été émise pour les industries pharmaceutiques (U.S. FDA, 1987), cette directive a été récemment mise à jour (U.S. FDA, 2011).

En 1989, première édition du guide Européen GMP: il remplace toutes les directives nationales dans l'union Européenne.

En Europe 2001, l'annexe 15 du guide GMP intitulée « Qualification et Validation » (Commission Européenne 2001) et la « Note for Guidance on Processus Validation » (EMA, 2001).

En 2010, révision de la directive EMA 2001 (**annexe 1**).

II.2.2. Pourquoi valider ?

L'industrie pharmaceutique est un secteur spécifique; sa spécificité est due à son rôle très délicat qui est de produire et de mettre sur le marché des produits qui ont un impact direct sur la santé de la population, c'est pour cela, que ce secteur est très réglementé et contrôlé.

Les autorités réglementaires exigent que le médicament soit testé afin de prouver qu'il répond aux critères de qualité, sécurité et efficacité avant sa mise sur le marché, c'est pour cela que les fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de fabrication. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, qui, lorsqu'elle est bien conduite, présente de nombreux avantages pour le fabricant, notamment :

- Une meilleure compréhension du procédé.
- Réduction des risques de pertes financières dues aux défauts.
- Réduire le risque de non conformité à la réglementation.
- Fournit l'assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinies.
- Augmentation de la productivité.

La validation de procédé de production pharmaceutique doit fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité requise. La validation de procédé est considérée comme un moyen de gestion stratégique de la qualité et d'amélioration des performances ; elle a des avantages reconnus (pour les patients aussi bien que les fabricants) et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients. [9 ; 54]

II.2.3. Les bases réglementaires en vigueur

II.2.3.1. Bonnes pratiques de fabrication [1]

Les BPF, sont "*l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi*".

C'est à la suite du scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis. A partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique. En France, ce n'est qu'en 1978 que l'on voit apparaître la notion de BPF, mises en place via une

instruction ministérielle, sous forme d'un guide: "Les pratiques de bonnes fabrication". Une seconde édition de ce guide voit le jour en 1985 et s'intitule "Les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques", qui ne sont que des recommandations. En 1989, Un guide Européen est établi, il sera appliqué en France en 1992. A ce moment ce ne sont plus des recommandations de pratiques, mais des obligations de mise en œuvre des pratiques.

Depuis cette période, les BPF n'ont cessé d'évoluer du fait de l'évolution des pratiques, des processus industriels, de l'intégration de nouvelles technologies et de l'amélioration continue.

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties :

- ✓ Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain ;
- ✓ Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ;
- ✓ Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative ;
- ✓ 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...)

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections, qui permettent de maîtriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.

Les BPF ont force de loi et contraignent les fabricants, les entreprises de transformation et les conditionneurs de médicaments, de matériel médical, d'aliments et de sang à prendre des mesures visant à garantir la sûreté, la pureté et l'efficacité de leurs produits, et ce de façon proactive. Les réglementations liées aux bonnes pratiques de fabrication exigent la mise en place d'une approche de la fabrication tournée vers la qualité, afin de permettre aux entreprises de minimiser ou d'éliminer les cas de contamination, les méprises et les erreurs.

Les BPF peuvent être résumées en 10 principes :

1. **ÉCRIRE** les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
2. **SUIVRE** scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
3. **RENSEIGNER** en temps réel et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité. Toute déviation aux procédures ou modes opératoires doit être enregistrée de façon détaillée et examinée. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et signée.
4. **PROUVER** que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

5. **INTÉGRER** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
6. **EFFECTUER LA MAINTENANCE** des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
7. **DÉVELOPPER ET DÉMONTRER** clairement les compétences au poste de travail.
8. **PROTÉGER** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
9. **CONSTRUIRE LA QUALITÉ** dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage...
10. **PLANIFIER et EFFECTUER** régulièrement des **AUDITS** afin d'assurer la conformité aux BPF et efficacité du système qualité et permettre son amélioration.

Ces principes sont souvent résumés autour des "5M". La méthode des 5M est communément utilisée afin de faciliter l'identification des causes et discerner plus facilement les défaillances ayant un impact direct sur la qualité attendue. Par extrapolation, cet outil peut être utilisé dans d'autres circonstances afin de balayer l'ensemble des éléments entrants qui peuvent influencer un processus donné. Cet outil peut ainsi être utilisé pour aider à l'application des Bonnes Pratiques et à avoir une bonne maîtrise de la Qualité. Puis en cas de défaillance, aider à l'identification des causes pour la mise en place d'action correctives et/ou préventives.

La méthode 5M se compose typiquement en 5 arêtes de poisson comme schématisé en Figure 5.

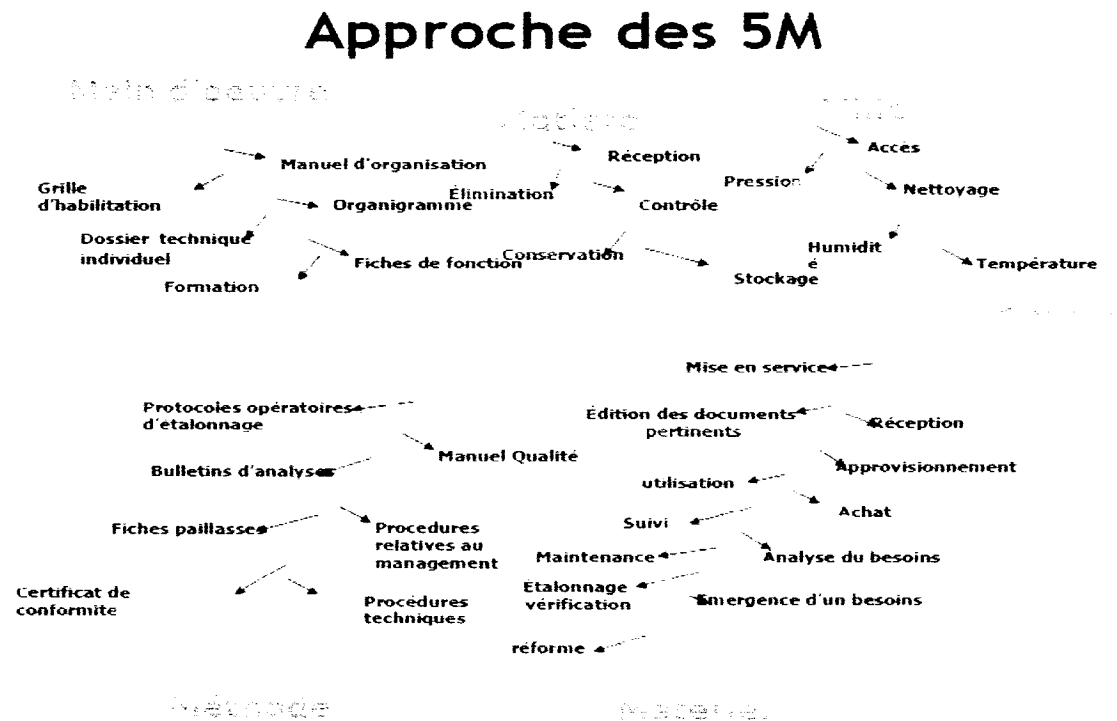


Fig.5. Approche des 5 M appliquée à la lecture des BPF

- ✓ Matériel (identifié, entretenu, nettoyé, qualifié...)
- ✓ Méthodes (disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées...)
- ✓ Main-d'œuvre (formée et habilitée au poste de travail)
- ✓ Matières (identifiées, contrôlées...)
- ✓ Milieu (infrastructures de production qualifiées ...)

Il est possible d'en rajouter 2 si nécessaire:

- ✓ (Mesure)
- ✓ (Management)

Les parties des Bonnes Pratiques de Fabrication (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, N° 2015/12 bis, 2015) relatives à la validation des procédés vont principalement être retrouvées dans :

II.2.3.1.1. Guide BPF Chapitre 5 : Production

Le Chapitre 5 : Production décrivant la validation de façon générale :

5.23. « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés ».

5.24. « 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 ».

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 ».

II.2.3.1.2. Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation

Cette annexe décrit les principes de la qualification et de la validation. C'est dans cette dernière où la validation du procédé est définie comme « **la preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis** ».

Elle rappelle que les industriels doivent démontrer leur maîtrise des aspects critiques des opérations spécifiques, et que la qualité du produit est constante quel que

soit le changement apporté sur un procédé de fabrication ou un équipement : *« En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »*

Cette annexe décrit la documentation à mettre en œuvre pour toute planification de validation.

- ✓ Un plan directeur de validation (PDV) planifiant les activités de validation (LD 15, § 2) ;
- ✓ Des protocoles pour mener à bien les validations (Chapitre 5, § 5.21 et LD 15, § 6) ;
- ✓ Des rapports consignants les résultats et les conclusions (Chapitre 5, § 5.21 et LD 15, § 7).

Elle donne aussi les définitions des validations existantes (prospective, rétrospective, concomitante, revalidation...).

Elle précise l'utilité d'effectuer une analyse de risque visant à évaluer et caractériser les paramètres critiques d'un procédé ou équipement : *« Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »*

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

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

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

II.2.3.2. GMP américaines [9]

Les current Good Manufacturing Practices (cGMP) sont aux États-Unis ce que les BPF sont à la France. Ces textes constituent depuis 1963 le référentiel réglementaire, préconisés par la FDA, concernant les pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique. Les cGMP font partie du 21^{ème} chapitre du Code of Federal Regulations (CFR). Le qualificatif « current » permet de mettre en avant le caractère dynamique des GMP. Les cGMP sont constituées de deux parties :

- **la 21 CFR Part 210** : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packaging, or Holding of drugs: General ;

- **la 21 CFR Part 211** : Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals . Cette dernière comporte onze sous-parties (A à K).

Au sein de ces deux parties, différents sujets vont être abordés tels que : l'établissement de systèmes de management de la qualité, l'obtention de matières premières de qualité requise, la mise en place de procédures, la détection et l'investigation lors de déviations, le maintien de la fiabilité des contrôles, etc.

Tout au long des cGMP 21 CFR part 211, différents principes applicables à la validation sont décrits, comme le montre le **Tableau 1**. [19;20]

Paragraphes	Exigences	
Subpart B § 211.25 (a)	Chaque personne impliquée dans la fabrication d'un produit doit avoir la formation et l'expérience nécessaire pour accomplir les différentes fonctions qui lui ont été attribuées.	Habilitation du personnel
Subpart C § 211.42 (a)	Toute installation utilisée dans la fabrication d'un produit doit avoir la taille, la structure, et l'emplacement appropriés afin de faciliter le nettoyage, la maintenance et toutes autres opérations requises.	Qualification des locaux
Subpart D § 211.63	Tout équipement utilisé dans la fabrication d'un produit doit être de conception, de taille et d'emplacement appropriés pour l'utilisation auquel il est destiné.	Qualification Des équipements
Subpart D § 211.68 (a)	Tout équipement automatique, mécanique et électronique (incluant les ordinateurs) doit être régulièrement calibré, inspecté ou contrôlé selon un programme écrit assurant la performance de l'équipement.	Qualification Des équipements
Subpart F § 211.100 (a)	Des procédures concernant la production et le contrôle du procédé doivent être rédigées afin de s'assurer que les produits possèdent la composition, l'efficacité, la qualité et la pureté attendues ou présumées.	Documentation
Subpart F § 211.110 (a)	Des procédures écrites concernant les contrôles et les tests à réaliser en cours de fabrication doivent être mises en place.	Documentation

Subpart F § 211.110 (b)	Pour chaque matière utilisée et chaque produit, des contrôles en cours de fabrication doivent être réalisés. Les spécifications de ces contrôles doivent être cohérentes avec les spécifications du produit fini. Ces contrôles vont permettre d'analyser la performance du procédé et de fabrication suivre la variabilité inter-lots.	Maîtrise du procédé de fabrication
Subpart I § 211.160 (b)	Le laboratoire de contrôle doit établir les plans de prélèvements , les procédures de tests, les standards et les spécifications appropriées . Les prélèvements doivent être représentatifs du lot analysé.	Méthode analytiques
Subpart I § 211.165 (a)	Chaque lot doit faire l'objet d'une étude permettant au laboratoire de contrôle d'affirmer qu'il répond aux spécifications prédéterminées .	Maîtrise du procédé de fabrication
Subpart I § 211.165 (c)	Les plans de prélèvements doivent décrire la méthode et le nombre de prélèvements à effectuer par lot.	Plan de prélèvements
Subpart J § 211.180 (e)	Toutes les informations recueillies sur les produits, à travers les données et l'expérience, doivent être régulièrement étudiées afin d'évaluer la qualité du produit et la nécessité ou non de réaliser des changements (spécifications, contrôles, procédé de fabrication, etc.).	Maîtrise du procédé de fabrication

Tableau 1 : Les GMP applicables à la validation des procédés de fabrication [9]

Bien que les cGMP n'incluent pas de définition à proprement parler de la validation des procédés, les exigences sont implicitement décrites dans la partie 21 CFR 211.100 (a) comme indiqué ci-dessus. [13] Cela implique donc pour les fabricants de concevoir un procédé, incluant les opérations et les contrôles, aboutissant à l'obtention d'un produit possédant les caractéristiques requises.

Les cGMP donnent les exigences minimales devant être appliquées en fabrication. Ceci permet de laisser aux industriels une certaine flexibilité dans leur fonctionnement interne et dans leur approche concernant la fabrication.

II.3. Les directives ICH

A partir des années 1960-1970, une forte augmentation des textes réglementaires s'observe dans la plupart des pays. Dans un même temps, les industriels, commençant à ouvrir leur marché à l'international, se heurtent aux divergences réglementaires lorsqu'ils veulent commercialiser un produit dans différents pays. Pour pallier à la

perte de temps et aux coûts engendrés par ces différences, une organisation a vu le jour en Avril 1990 à Bruxelles : l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) – en français : la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Médicaments à Usage Humain.

L'objectif principal de l'ICH est d'élaborer des lignes directrices, permettant d'harmoniser l'interprétation et la mise en œuvre des directives scientifiques et techniques des différents pays, concernant l'évaluation des produits pharmaceutiques par les autorités réglementaires.

L'ICH présente une structure qui regroupe les autorités réglementaires ainsi que des industriels d'Europe, des Etats-Unis et du Japon. Elle est dirigée par un comité de pilotage composé de :

- la Commission Européenne (UE) ;
- l'EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (UE) ;
- le MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare (Japon) ;
- la JPMA : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (Japon) ;
- la FDA : Food and Drug Administration (US) ;
- la PhRMA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (US) ;
- la WHO : World Health Organization (observateur) ;
- le HPFB : Health Products and Food Branch (observateur) ;
- l'EFTA : European Free Trade Association (observateur) ;
- l'IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (participant non-votant). [21]

Ce comité directeur détermine les politiques, les procédures, le choix des sujets et le suivi des projets d'harmonisation qui seront réalisés par des groupes de travail constituant la partie opérationnelle de l'ICH.

Ces groupes de travail sont composés d'experts ou de spécialistes issus des trois régions membres et se répartissent selon quatre grands domaines :

- la qualité : Q
- la sécurité : S
- l'efficacité : E
- la multidisciplinarité : M (domaine regroupant les sujets portant sur plusieurs des thèmes précédents)
- La sécurité, la qualité et l'efficacité ont été retenues car elles représentent les trois critères sur lesquels vont se baser l'approbation et l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. [24]
- Malgré l'absence de lignes directrices dédiées à la validation des procédés, les ICH Q8 et Q8R, Q9, et Q10 contiennent des concepts et des éléments ayant un lien avec la validation et donc un impact sur celle-ci.

II.3.1. Développement Pharmaceutique, ICH Q8 & Q8R [26 ; 27]

Ce document aborde le principe de « qualité par la conception » (*Quality by design*). Ce principe n'est pas entièrement nouveau :

La qualité doit être conçue et construite dans le produit et le procédé de fabrication, et non seulement testée. Les caractéristiques du produit et du procédé doivent être scientifiquement conçues pour atteindre les exigences de qualité requises. Les attributs qualités critiques (CQAs) doivent être identifiés et contrôlés avec :

- les CQAs du principe actif et des excipients conçus pour délivrer un produit de qualité requise ;
- la sélection d'un procédé de fabrication approprié ;
- une stratégie de contrôle identifiée ;
- l'évaluation systématique, la compréhension et l'amélioration de la formulation et du procédé, avec l'identification et l'évaluation des interrelations des attributs du matériel et des paramètres du procédé qui peuvent avoir un impact sur les CQAs du produit ;
- l'utilisation d'une compréhension améliorée du procédé et la gestion du risque par la qualité pour établir une stratégie de contrôle appropriée ;
- l'amélioration continue et l'innovation par le cycle de vie du produit.

La Figure 6 présente le système de qualité par la conception :

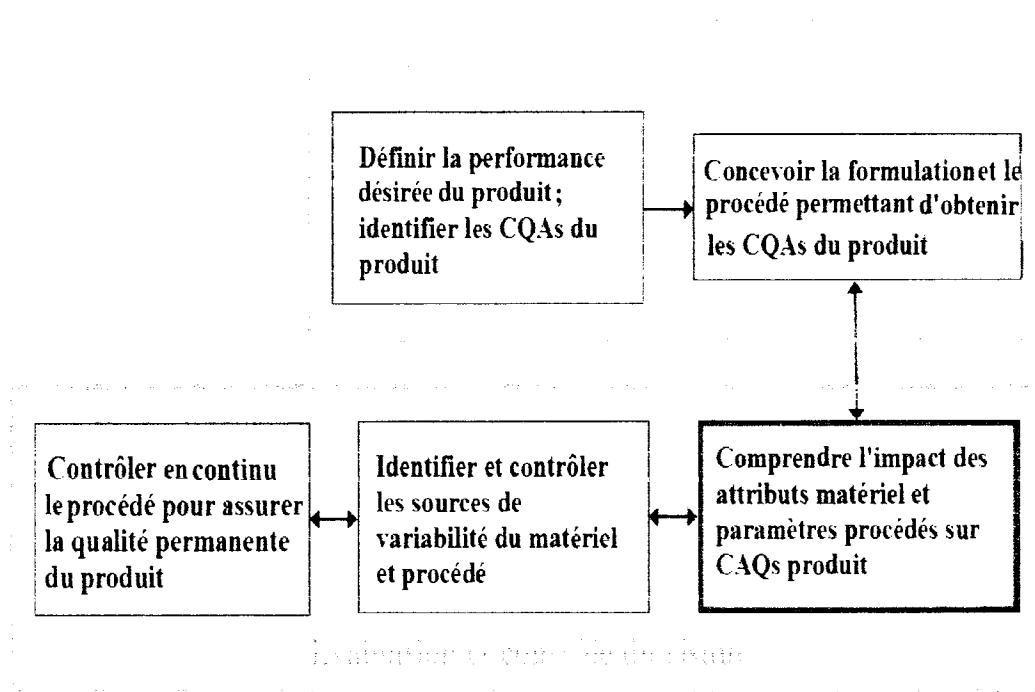


Fig. 6. Système de « qualité par la conception » (France G., 2009)

II.3.2. Management du risque par la qualité, ICH Q9

Ce document (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005) est formé de 3 parties :

- 1) le corps principal du texte, qui explique le concept ;
- 2) l'annexe I qui fournit des méthodes et des outils ;
- 3) l'annexe II qui fournit les applications potentielles.

Ce concept peut être mis en application en parallèle à l'ICH Q8 et Q10. Les 2 principes majeurs du management du risque par la qualité sont :

- l'évaluation du risque doit être basée sur la connaissance scientifique et liée à la protection du patient ;
- le niveau d'effort, les formalités et la documentation du management du risque par la qualité doit être relatif au niveau du risque.

Le but principal de la gestion du risque est la protection du patient : cette gestion du risque doit être basée sur une approche scientifique et mettre en œuvre un travail multidisciplinaire. La gestion du risque doit être appliquée à toute spécialité ou système. Les 3 défis relevant de la gestion du risque sont l'identification, l'analyse (probabilité, détectabilité) et l'évaluation (sévérité) du risque. Le management du risque par la qualité peut être résumé dans la Figure 7 :

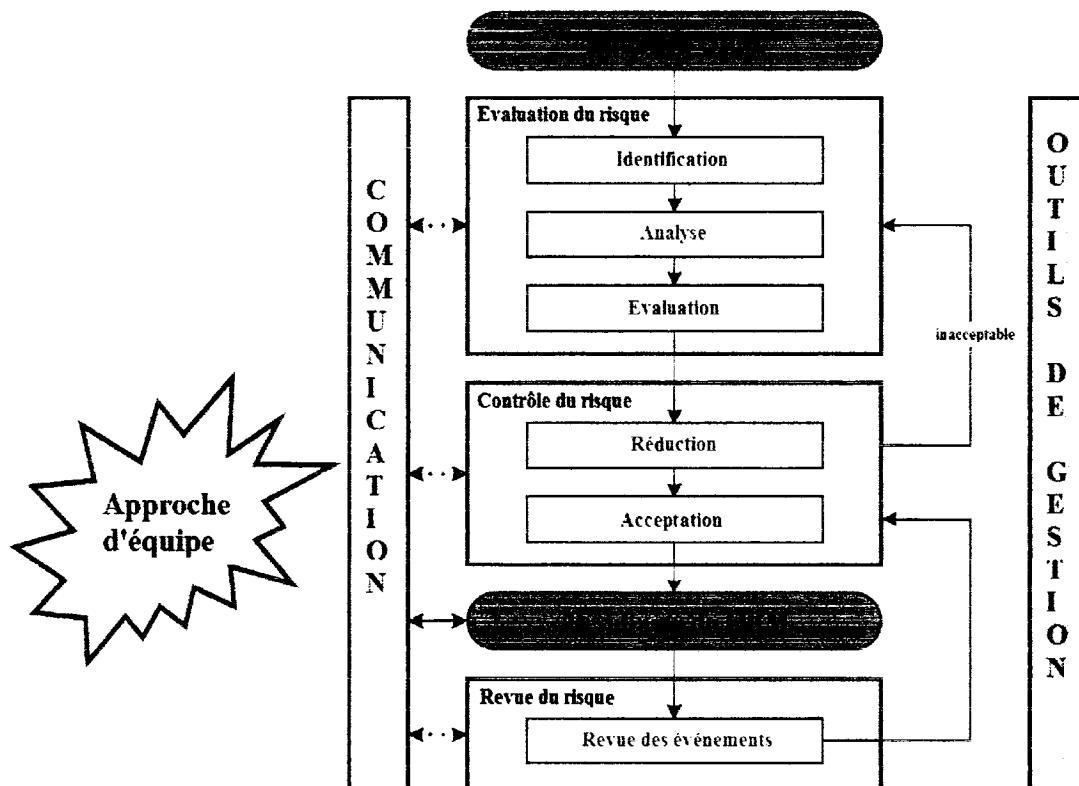


Fig. 7. Implémentation de la gestion du risque selon l'ICH Q9 (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005)

L'évaluation du risque a pour but d'identifier le type de risque et sa gravité. Le contrôle du risque doit être mis en œuvre pour réduire et accepter le risque (selon le niveau de gravité évalué). La revue du risque doit être effectuée périodiquement pour mettre à jour son évaluation et son contrôle. Tous ces niveaux doivent être supportés par des outils de gestion du risque, tels que des analyses de risque, des cartes de contrôle, des outils statistiques... [28]

II.3.3. Système Pharmaceutique de qualité, ICH Q10 [29]

L'implémentation du modèle ICH Q10 (ICH Harmonised tripartite Guideline, 2008) doit respecter 3 objectifs principaux, en complément ou amélioration des exigences GMP :

- 1) établir, adapter et maintenir un système permettant de fournir un produit avec les attributs de qualité appropriés aux besoins du patient, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des clients ;
- 2) développer et utiliser un contrôle efficace et un système de contrôle pour la performance du procédé et la qualité du produit ;
- 3) identifier et mettre en place les améliorations appropriées à la qualité du produit, les améliorations du procédé, la réduction de la variabilité. La gestion du risque par la qualité peut être utile pour identifier et privilégier les axes d'amélioration continue.

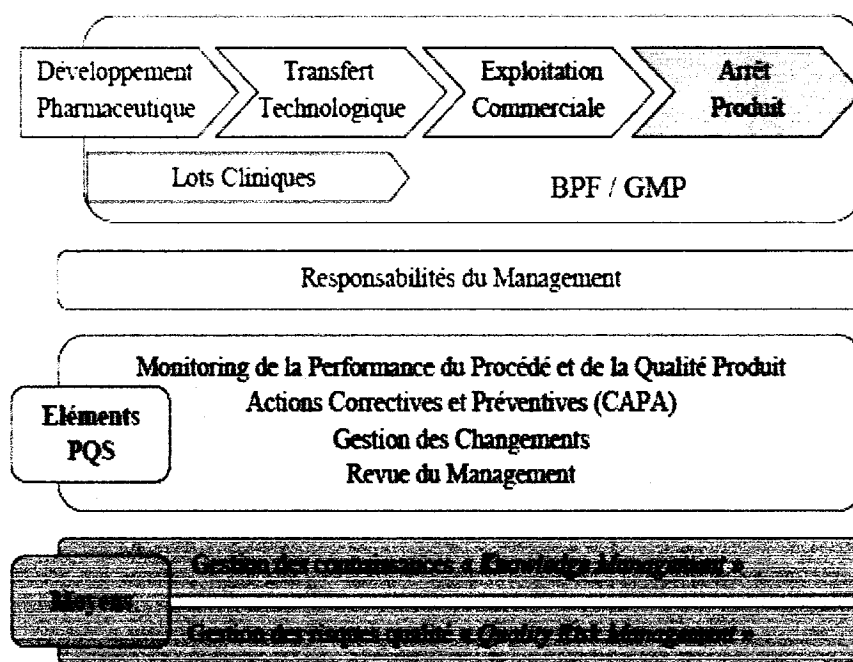


Fig.8. Schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10 [9]

L'application et le maintien simultané des principes ICH Q8, Q9 et Q10 aura pour but de réduire au maximum le risque lié au produit, au procédé et au site, ainsi que le schématise la Figure 9 :

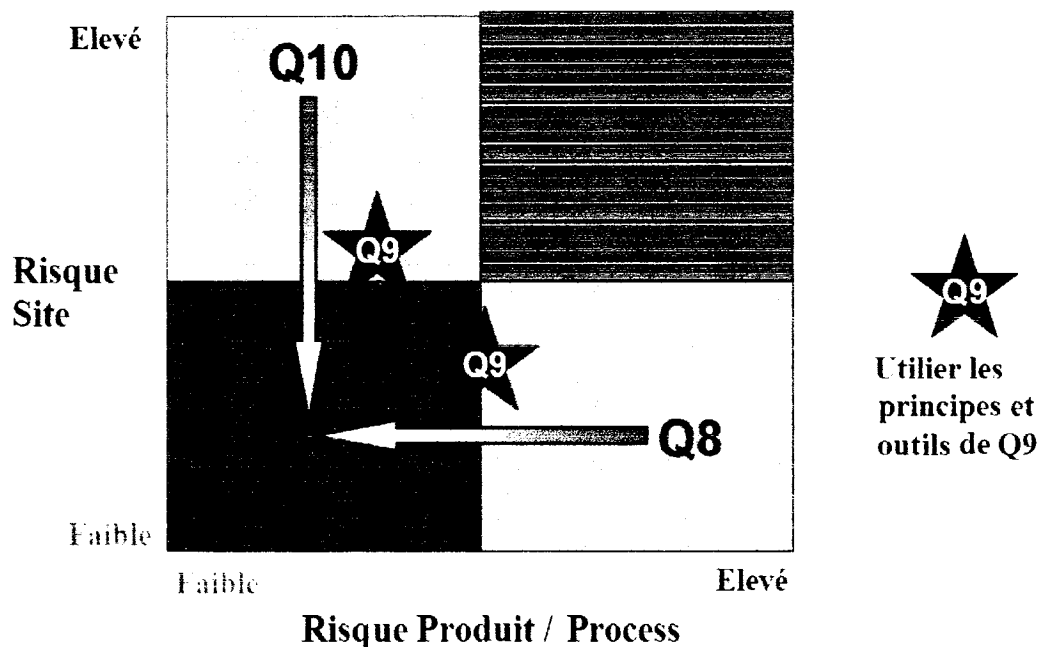


Fig.9. Contribution ICH Q8, Q9, Q10 à la réduction du risque (France G., 2009)

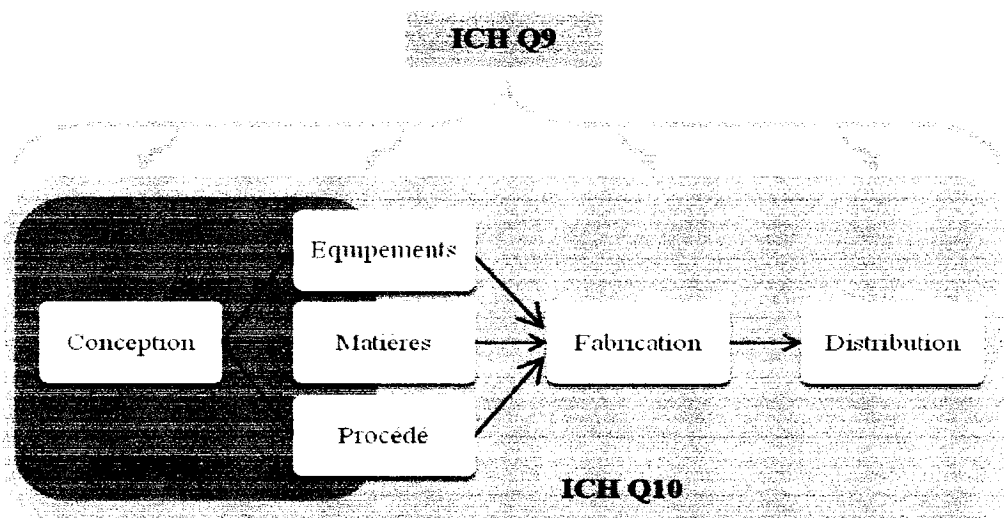


Fig.10. Schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament [54]

II.3.3.1. Les guidelines de la FDA et de l'EMA

II.3.3.3.1. La Food and Drug Administration (FDA) [18; 19]

En Juin 1906, une nouvelle loi concernant les aliments et les médicaments est promulguée par le président Théodore ROOSEVELT : the Food and Drug Act. Cette loi fût la base de la création de l'actuelle Food and Drug Administration (FDA), appelée à l'époque The bureau of Chemistry. Ce nom évoluera en Food, Drug, and Insecticide Administration en Juillet 1927, lorsque les fonctions de recherche non réglementaire du bureau sont transférées dans un autre service du département. Ce n'est qu'en Juillet 1930, qu'elle obtiendra son nom actuel.

La FDA est une agence du Ministère de la Santé et des Services sociaux aux Etats-Unis. Elle est en charge de protéger et de promouvoir la santé publique à travers la réglementation et le contrôle de la sécurité alimentaire, des produits issus du tabac, des compléments alimentaires, des médicaments sur prescription ou en vente libre, des vaccins, des produits biopharmaceutiques, des transfusions sanguines, des dispositifs médicaux, des dispositifs émettant des radiations électromagnétiques, et des produits vétérinaires. [30] La FDA est également l'autorité réglementaire en charge d'inspecter et d'évaluer la validation des procédés pharmaceutiques réalisée par les industriels.

En Novembre 2008, la FDA publie une version préliminaire de la guideline sur la validation des procédés Process Validation : General Principles and Practices, dont la version finale fut éditée en Janvier 2011. Ce document vient remplacer la directive Guideline on General Principles of Process Validation de 1987. La mise en place de la nouvelle directive a été initiée suite à la demande de différents industriels désirant que la FDA clarifie ses attentes sur le sujet. De plus, la directive de 1987 renfermait certaines lacunes au regard de l'expérience acquise et de l'évolution actuelle de l'industrie.

L'ancienne directive définissait la validation des procédés comme « l'établissement de la preuve documentée permettant de fournir un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique permet de produire de manière systématique un produit conforme à ses spécifications prédéterminées et à ses caractéristiques qualité ». Depuis 1987, cette définition fût généralement interprétée comme :

- l'établissement de procédures définies et contrôlées pour la fabrication du produit ;
- la vérification de l'efficacité du procédé grâce à la production d'un certain nombre de lots consécutifs conformes, en général trois ;
- l'assurance d'une production constante grâce à la mise en place de contrôles ;
- la revalidation périodique du procédé afin de confirmer la régularité des opérations de production et de prouver que le procédé n'a pas dérivé.

L'un des « défauts » de cette approche est qu'elle s'appuie fortement sur la capacité du fabricant à dupliquer le processus de façon cohérente et identique sans pour autant définir, comprendre ou contrôler les paramètres critiques. De plus, cette

approche ne tient pas compte de la variabilité des « inputs » et de leur impact sur le procédé. La revalidation périodique peut également poser un problème dans le sens où si une défaillance survient lors d'une revalidation, faut-il remettre en question la conformité des lots produits et libérés avant cette revalidation ? Tout ceci a donc participé à la révision de la directive de 1987.

La nouvelle directive *Process Validation : General Principles and Practices* s'appuie sur les textes suivants :

- la directive de 1987 ;
- les ICH Q8, Q9 et Q10 ;
- les cGMP ;
- la publication de la FDA intitulée *Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach*.

Suite à cette révision, la validation des procédés a été redéfinie comme « le recueil et l'évaluation de données, de la phase de *Process Design* jusqu'à la production commerciale, établissant la preuve scientifique que le procédé est capable de produire de manière systématique un produit de qualité ». [19]

Cette nouvelle définition place la validation des procédés comme un élément intervenant tout au long du cycle de vie du médicament, contrairement à la définition de 1987 qui caractérisait la validation comme un événement ponctuel. De plus, la FDA encourage l'utilisation de nouveaux concepts de développement, de la maîtrise du risque qualité et des systèmes qualité, à chaque étape de la vie du médicament.

La nouvelle démarche de validation des procédés, introduite par la FDA, implique la réalisation de différentes activités au sein de trois grandes étapes :

- *Process Design* : définit le procédé de fabrication, sur les bas des connaissances acquises durant les phases de développement et d'industrialisation ;
- *Process Qualification* : détermine si le procédé de fabrication est reproductible ;
- *Continued Process Vérification* : vérifie de façon continue que le procédé reste sous contrôle pendant la production de routine.

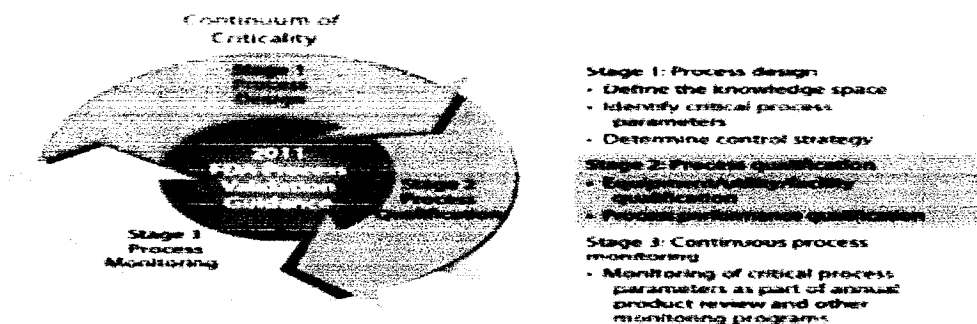


Fig.11. Les étapes du processus de validation [8]

II.3.3.1.2. L'European Medicines Agency (EMA) [9]

L'Agence Européenne du Médicament a été créée en 1995 sous le nom d'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Ce n'est qu'en 2004 qu'elle devint l'EMA. Le but de l'EMA est de protéger et de promouvoir la santé publique et animale, à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire, destinés à être utilisés dans l'Union Européenne.

Ses principales missions vont être :

- l'évaluation des demandes de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- la coordination du système de pharmacovigilance des médicaments dans l'Union Européenne ;
- la coordination des inspections afin de vérifier la bonne application des différents référentiels réglementaires (BPF, BPL, BPP, BPD et BPC).

La nouvelle directive concernant la validation des procédés Guideline on Process Validation a été publiée en Mars 2012, remplaçant ainsi la directive précédente Note for Guidance on Process Validation. L'objet de cette révision est de s'accorder avec l'évolution des nouvelles technologies et de prendre en compte les éléments des ICH Q8, Q9 et Q10 ainsi que certains nouveaux aspects des BPF. En effet, l'EMA a voulu intégrer dans ce document le concept de Continuous Process Verification, c'est-à-dire une approche alternative et améliorée (« enhanced approach ») de l'approche classique de validation, grâce à un suivi et à une amélioration en continu du procédé (« continual improvement »).

Dans ce texte, l'EMA définit la validation de procédé comme « la preuve documentée que le procédé, effectué à l'intérieur des paramètres établis, peut permettre de façon efficace et reproductible de produire un médicament conforme aux spécifications et aux attributs de qualité prédéterminés ». Par rapport à la FDA, cette définition se rapproche plus de celle de 1987 puisqu'elle n'intègre pas clairement la notion de cycle de vie du médicament. Cela peut se comprendre dans le sens où la directive de l'EMA considère toujours l'approche classique de validation des procédés comme une des approches possibles de la validation. Cependant, il est clairement dit que la validation de procédé ne doit plus être vue comme un événement isolé et qu'une approche « lifecycle » peut être appliquée.

Selon la directive [16], les industriels peuvent valider un procédé selon trois possibilités :

- l'approche traditionnelle
- l'approche de vérification en continu : Continuous Process Verification
- l'approche hybride

Une approche hybride se traduisant par un « mélange » des deux approches précédentes. En effet, il peut être nécessaire de les appliquer alternativement à des

étapes différentes du procédé de fabrication. Cependant, cette succession tour à tour des deux méthodes doit être clairement détaillée et justifiée dans le dossier d'enregistrement.

- En conclusion, la nouvelle directive de l'EMA se différencie de la précédente par :
- la formalisation du concept de « lifecycle » pour la validation des procédés ;
 - l'alignement avec les ICH Q8, Q9 et Q10 ;
 - l'accent mis sur les méthodes non-standards de fabrication ;
 - une flexibilité dans les approches de validation utilisables : traditionnelle, CPV ou une combinaison des deux. [9;47]

II.4. Pré-requis à la validation des procédés

Avant même de pouvoir valider un procédé de fabrication, différents éléments sont requis :

- ✓ Les informations sur le médicament devraient être étudiées en détail et qualifiées à l'étape de développement, c'est-à-dire, avant qu'une demande d'autorisation de mise sur marché n'ait été soumise. Cela implique des études de compatibilité entre principes actifs et excipients, entre le produit fini et les matériaux de conditionnement, des études de stabilité.
- ✓ D'autres aspects de fabrication, non relatifs strictement au procédé de fabrication, doivent être validés incluant des utilités critiques (l'eau, l'air, l'alimentation électrique...) et supportant des opérations telles que le nettoyage des équipements et l'assainissement des locaux.
- ✓ Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés ;
- ✓ Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée ;
- ✓ Les méthodes d'essais analytiques doivent être validées.
- ✓ Une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation du procédé. [1]

II.4.1. Qualification

Selon les BPF la qualification est « *Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé* ». [1]

La qualification permet de maîtriser les équipements afin de garantir la reproductibilité des procédés et d'assurer la sécurité des opérateurs et protéger l'environnement. Elle concerne tous les équipements ayant un impact direct ou

indirect sur la qualité du produit. Les concepts de qualification et de validation représentent des piliers de l'assurance qualité.

Elle permet d'avoir une meilleure vision sur la maintenance préventive future de l'équipement et surtout de prévoir et de réduire au maximum les surcoûts liés aux événements imprévisibles (pannes, rejets, retraitements, tests répétitifs...).

Le processus de qualification se décompose en quatre étapes principales présentées ci-dessous. [23; 57]

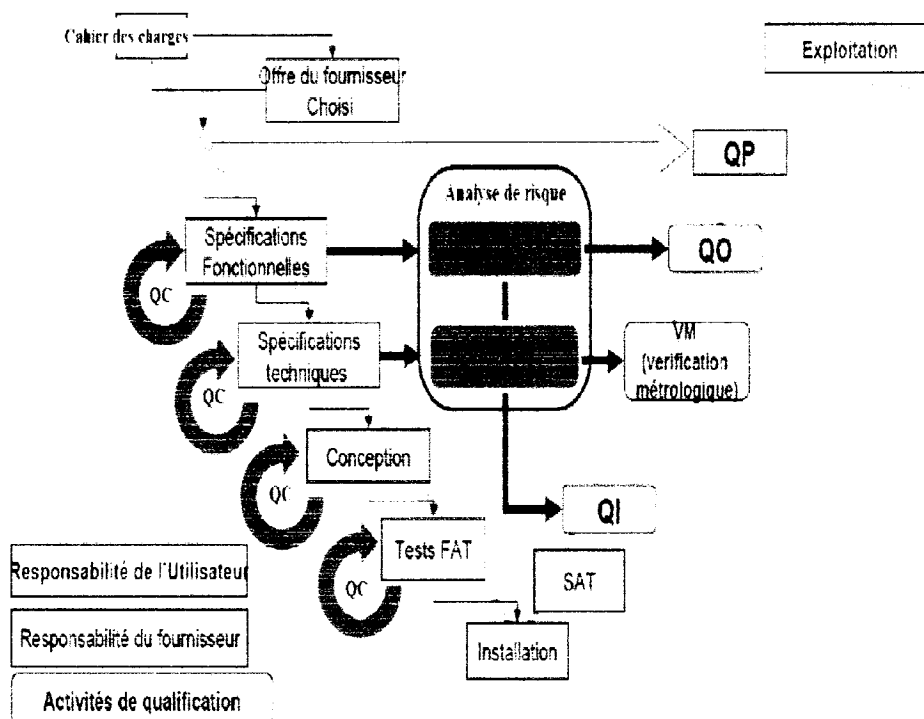


Fig.12. Les étapes de qualification des équipements [18]

II.4.1.1. Qualification de conception

La Qualification de Conception (QC) permet d'apporter la preuve documentée de la conformité de conception de l'équipement par rapport aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux besoins internes de la société.

Bien que cette étape ne soit pas une exigence réglementaire, elle est pratiquement indispensable. C'est la première étape de la qualification.

- Factory acceptance test (FAT) : test d'acceptation dans l'usine fabriquant le matériel ; il permet de s'assurer de la conformité de l'équipement avant que le contrat d'achat soit conclu ou que l'équipement soit livré.
- Site acceptance test (SAT) : test d'acceptation sur site ; il permet de vérifier que l'équipement fonctionne comme convenu.

II.4.1.2. Qualification d'installation

La Qualification d'Installation (QI) permet de fournir la démonstration, par le biais de la documentation, que tous les aspects essentiels de l'installation correspondent aux demandes approuvées (cahier des charges et spécifications) et aux obligations réglementaires (BPF, demandes contractuelles clients, etc.).

Elle se traduit par une série de vérifications visuelles, mécaniques, des systèmes et sous-systèmes (composants et utilitaires) et par le rassemblement des documents concernant l'équipement ou l'installation à qualifier. Cette étape sera effectuée par les services Engineering et Production.

La Vérification Métrologique (VM) Elle comporte l'étalonnage des appareils et les rendus de conclusions sur la conformité des tests par rapport aux critères d'acceptation.

II.4.1.3. Qualification opérationnelle

La Qualification Opérationnelle (QO) permet de prouver, à l'aide des documents précédemment établis, que le système et les sous-systèmes fonctionnent comme conçus, dans toute la gamme de fonctionnement prévue dans le cahier des charges et/ou les spécifications, et ce de façon répétée, par une série d'essais et de tests en dynamique.

Il s'agit d'une vérification dynamique du fonctionnement mais en mode hors production. C'est une réalisation d'essais dynamiques à vide (ou sur Placebo) de chaque fonction critique de l'équipement. C'est au cours de cette phase que l'étalonnage des équipements sera réalisé

II.4.1.4. Qualification de performance

La Qualification de Performance (QP) Il s'agit de la dernière étape de qualification, elle permet de fournir la preuve que les caractéristiques de fonctionnement et les produits résultants de ce fonctionnement sont conformes aux limites établies dans leurs spécifications, que les paramètres critiques sont stables pendant un temps défini, correspondant à la durée de fonctionnement normal de l'équipement.

Elle va simuler les conditions réelles de production, en utilisant le produit et non le placebo. Chacune des étapes de la qualification (QI, QO, QP) fait l'objet d'un rapport de qualification qui recense ce que l'on a fait et apporte la décision finale au regard des vérifications et des essais effectués (résultats obtenus, commentaires sur toute déviation observée et conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés).

II.4.2. Habilitation du personnel

La validation des procédés doit être effectuée par un personnel ayant eu une formation appropriée et possédant une expérience suffisante pour mener à bien cette

mission. [22; 40] Cette phase de validation demande une étroite collaboration entre différents services, tels que la Production, l'Assurance Qualité, le Contrôle Qualité, le Développement, etc.

Le Tableau 2 expose les différentes missions pouvant être effectuées par chaque département. [40]

Département	Missions
Service Technique (Ingénierie)	Installation, qualification et certification des locaux, des équipements, des installations et des systèmes support.
Développement	Conception et optimisation des procédés de fabrication.
Production	Utilisation, gestion et maintien des locaux, des équipements, des installations, des systèmes support et des procédés de fabrication, dans les limites et spécifications déterminées.
Assurance Qualité	Établissement des documents de validation et gestion de la validation des procédés par réalisation de prélèvements, de contrôles, etc.

Tableau 2 : Les différentes missions, relatives à la validation, confiées aux départements Industriels

Dans cette répartition, les missions concernant la validation sont effectuées par l'Assurance Qualité. Cependant, cette distribution dépend bien sûr de l'organisation interne de chaque entreprise. Par exemple, dans certains grands groupes, tout ce qui se rapporte à la validation est dirigé par un service « Process » qui va s'occuper de :

- ✓ la validation des procédés de fabrication (rédaction des protocoles et des rapports, analyse de criticité des paramètres de conduite, etc.) ;
- ✓ l'industrialisation pour les produits issus de la R&D ou venant d'autres sites (transferts) ;
- ✓ l'optimisation et le suivi des procédés de fabrication (changement de la taille de lot, changement d'équipements, etc.).

II.4.3. Validation des méthodes analytiques [25]

Durant la phase de validation, plusieurs prélèvements vont être effectués sur les matières premières, les produits intermédiaires ou encore sur le produit fini, pour contrôler la qualité du médicament, et donc le bon déroulement du procédé de fabrication. Afin que les résultats de ces prélèvements soient fiables et représentatifs, les différentes méthodes analytiques utilisées doivent être préalablement validées.

En effet, cela va permettre de confirmer que la méthode analytique employée pour un test spécifique est appropriée pour l'utilisation à laquelle elle est destinée.

La préparation et la réalisation de ces tests devront suivre une procédure écrite, décrivant en détail chacune des étapes à réaliser. Par exemple, la description de l'échantillon, le standard de référence, les réactifs à utiliser, la méthode d'obtention de la courbe d'étalonnage, l'utilisation d'une formule de calcul, etc. pourront y être expliqués.

Lors de la validation d'une méthode analytique, différents paramètres doivent être pris en compte et évalués. [34]

Une attention particulière devra être apportée aux caractéristiques de l'équipement considérées comme critiques pour la méthode analytique. Voici la liste des principaux paramètres à considérer suivant les textes de l'ICH Q2 Validation of analytical procedures : text and methodology :

- **La spécificité** : c'est la capacité à détecter la présence et à quantifier un analyte dans un milieu complexe composé d'autres éléments tels que des impuretés, des produits de dégradation, etc.
- **La fidélité** : elle correspond au degré de dispersion entre les mesures obtenues à partir de différents échantillonnages provenant d'un même échantillon. Cette caractéristique peut s'évaluer selon trois paramètres.

La répétabilité : qui va démontrer la précision des mesures dans des conditions opératoires identiques (même opérateur, même échantillon, même laboratoire, même appareillages et réactifs, même série d'analyse.) et à des intervalles temps très rapprochés.

La fidélité intermédiaire (La reproductibilité intra-laboratoire) : qui va souligner les variations internes au laboratoire de contrôle. Pour cela, les analyses seront réalisées par des personnes différentes, à plusieurs jours d'intervalles, sur des équipements différents, etc.

La reproductibilité : exprimant les variations inter-laboratoires, qui va permettre de vérifier que la méthode fournit les mêmes résultats d'un laboratoire à l'autre et dans diverses conditions.

Justesse (exactitude) : exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une série de résultats d'essai et une valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie, soit comme une valeur de référence acceptée. La justesse fournit une indication sur les erreurs systématiques.

La limite de détection : c'est la limite, en dessous de laquelle, la substance à analyser ne pourra être détectée par l'équipement.

La limite de quantification (Limite de détection) : cette limite correspond à la plus petite quantité de substance à analyser, qui pourra être quantifiée dans l'échantillon, de manière spécifique et précise.

La linéarité : C'est la capacité de la méthode analytique à obtenir, dans la plage d'utilisation, une relation de proportionnalité entre la quantité de substance à analyser et les résultats obtenus. Cette relation peut être directement proportionnelle ou faire l'objet d'une équation mathématique.

La plage d'utilisation ou de validité de la méthode. Cette plage correspond à l'intervalle entre la plus petite et la plus grande quantité de substance à analyser, dans lequel les analyses vont être précises, spécifiques et linéaires.

La robustesse : elle permet d'évaluer la capacité de la méthode à fournir des résultats présentant de faibles variations, lorsqu'elle est soumise à de légères modifications. Ceci fournit une indication sur la fiabilité de la méthode, lors d'une utilisation de routine. Toute méthode analytique devra être revalidée, dès lors qu'il y aura un changement majeur concernant :

- ✓ la substance analysée (synthèse, matrice d'analyse, etc.) ;
- ✓ la composition du produit fini ;
- ✓ la procédure analytique ;
- ✓ l'équipement. [25]

Tous ces tests, ainsi que les résultats, devront être consignés dans des documents fournissant la preuve que la méthode analytique utilisée a été correctement validée.

II.5. Différents types de validation des procédés [1 ; 9]

Selon le moment où se situe la validation par rapport à la production commerciale, trois types de validation peuvent être distingués. Dans la majorité des cas, l'étape de validation est terminée avant de produire le médicament : c'est la validation prospective. Cependant, il peut s'avérer nécessaire de réaliser une validation concomitante ou simultanée s'attachant à valider le produit pendant sa production de routine. Dans le cadre de procédés utilisés depuis un certain temps, mais qui n'ont jamais été validés, une validation rétrospective devra être mise en place. [23; 9]

II.5.1. Validation prospective

La validation prospective s'applique à tous les nouveaux produits et procédés. Elle est effectuée préalablement avant l'étape de production, de distribution et de vente du médicament.

Cette validation doit être complète et se conformer à des exigences documentaires propres à chaque entreprise. Voici les différents éléments qui peuvent apparaître dans les documents de validation :

- une brève description du procédé ;
- le résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
- la liste des équipements/installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure/contrôle et supervision/enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage ;
- les spécifications du produit fini en vue de la libération ;
- la liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
- les contrôles en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
- les essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
- le plan d'échantillonnage ;
- les méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- les fonctions et responsabilités ;
- une proposition de calendrier. [1]

Les lots fabriqués lors de cette validation seront de taille identique aux futurs lots de production et seront produits selon les conditions de routine.

II.5.2. Validation rétrospective

La validation rétrospective s'applique aux médicaments déjà commercialisés dont le procédé n'a jamais été validé.

Cette validation n'est acceptable que pour les procédés bien établis et qui n'ont subi aucun changement important (ex : composition du produit, équipements, etc.). Elle doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit et des lots fabriqués, afin de démontrer que le procédé permet d'obtenir, de manière constante et reproductible, un produit de la qualité exigée. Selon les BPF, il est conseillé d'examiner les données (ex : dossiers de lot, cartes de contrôle, analyses de tendances, résultats de stabilité, etc.) provenant de dix à trente lots consécutifs, afin de pouvoir évaluer la cohérence du procédé.

Ce type de validation doit comporter certains éléments essentiels tels que : les lots fabriqués pendant une période donnée (au minimum les dix derniers lots consécutifs) ;

- le nombre de lots libérés chaque année ;

- la taille du lot, la concentration, le fabricant, l'année et la période ;
- les documents de fabrication et de conditionnement ;
- les spécifications des matières premières et du produit fini ;

II.5.3. Validation concomitante (ou simultanée)

La validation concomitante est réalisée durant la production de routine. Ce type de validation ne doit être qu'exceptionnel et doit être justifié, documenté et approuvé par le personnel autorisé.

La validation simultanée peut s'appliquer dans certaines circonstances comme, par exemple, lorsque le nombre de lots fabriqués est limité et qu'il n'est pas possible d'achever la validation du procédé par manque de données (ex : médicaments orphelins), ou encore lorsque le nombre de lots évalués selon la méthode de validation rétrospective n'est pas suffisant pour pouvoir établir avec certitude que le procédé est sous contrôle.

Avec cette démarche, le risque est de devoir modifier certains paramètres du procédé ou certaines spécifications en cours de production faisant surgir des interrogations à propos des mesures à prendre à l'égard des lots dont la vente a déjà été approuvée.

Ce type de validation requiert les mêmes exigences réglementaires que la validation prospective.

II.5.4. Revalidation

La revalidation permet de vérifier que des changements introduits, volontairement ou non, dans le procédé et/ou dans son environnement n'ont pas d'effets indésirables sur les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

On distingue deux principales catégories de revalidation :

- ✓ **la revalidation périodique** à intervalles déterminés, en vue de confirmer la maîtrise du procédé ;
- ✓ **Revalidation en cas de changements** à la suite d'un changement pouvant avoir une incidence sur l'efficacité, la sûreté ou encore la qualité du produit.

Ces changements peuvent concerner :

- une matière première (ex : modification des propriétés physiques telles que la granulométrie, la densité, etc.) ;
- une partie ou un équipement entier (ex : remplacement d'un équipement, ajout d'un système de détection automatique, etc.) ;
- le procédé (ex : modification de certaines étapes telles que le temps de mélange, la température de séchage, etc.) ;
- la taille de lot ;
- les locaux / le site de production ;
- le transfert d'un produit ;

➤ des changements inattendus. [9; 57]

Les exigences documentaires pour la revalidation sont les mêmes que pour la validation initiale du procédé.

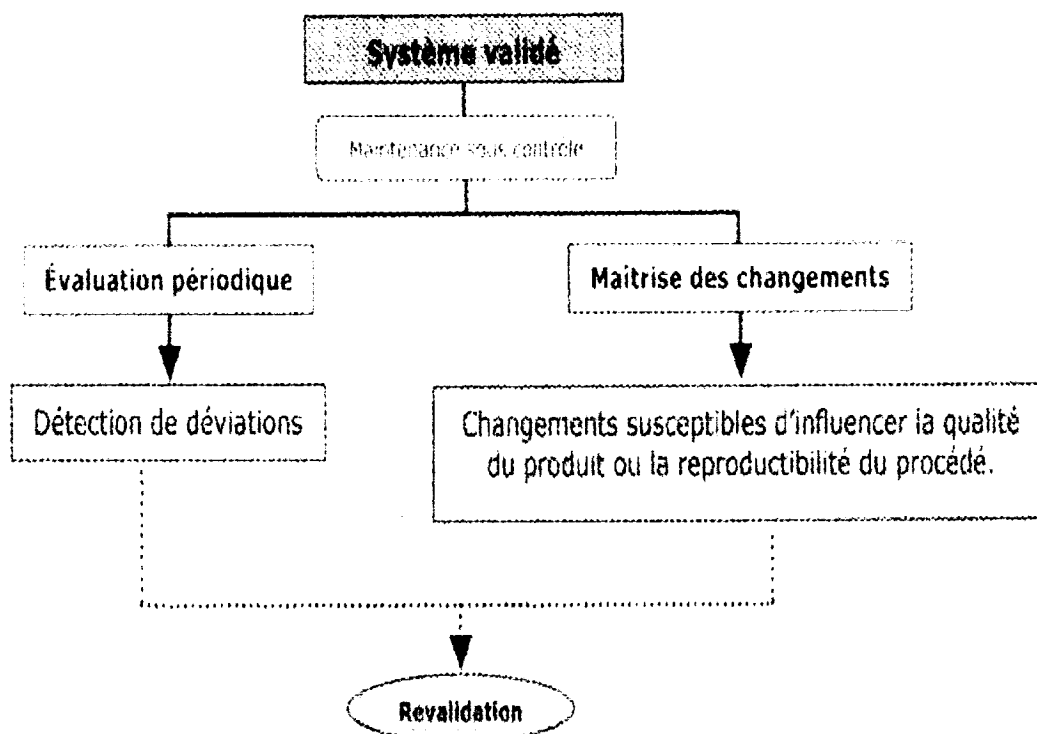


Fig.13. Détermination de la nécessité d'une revalidation [54]

II.6. Maîtrise des changements

Le statut validé d'un procédé est obtenu suite à la réalisation de plusieurs lots de validation selon des paramètres et des spécifications bien définis dans un protocole, et à l'analyse de la conformité des résultats. Toute modification apportée à des équipements, systèmes, méthodes etc., peut changer les conditions opératoires et influencer sur la qualité du produit. Tout changement réalisé après la validation initiale doit donc être contrôlé. La maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des secteurs concernés examinent les changements proposés. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un changement est proposé. Ces procédures doivent comprendre la planification et la soumission d'une proposition de changement avec sa justification. Il faudra évaluer les répercussions possibles sur la performance du procédé et sur le produit, ainsi que le risque qui pourrait y être associé, et déterminer la nécessité de procéder à une revalidation ou non selon l'importance du changement.

Une analyse de risque peut être conduite pour aider à l'évaluation de l'impact du changement sur le procédé validé.

La finalité d'un système de maîtrise des changements est de veiller à ce que toutes les modifications signalées ou demandées soient examinées, documentées et autorisées par l'Assurance Qualité de façon satisfaisante. [9]

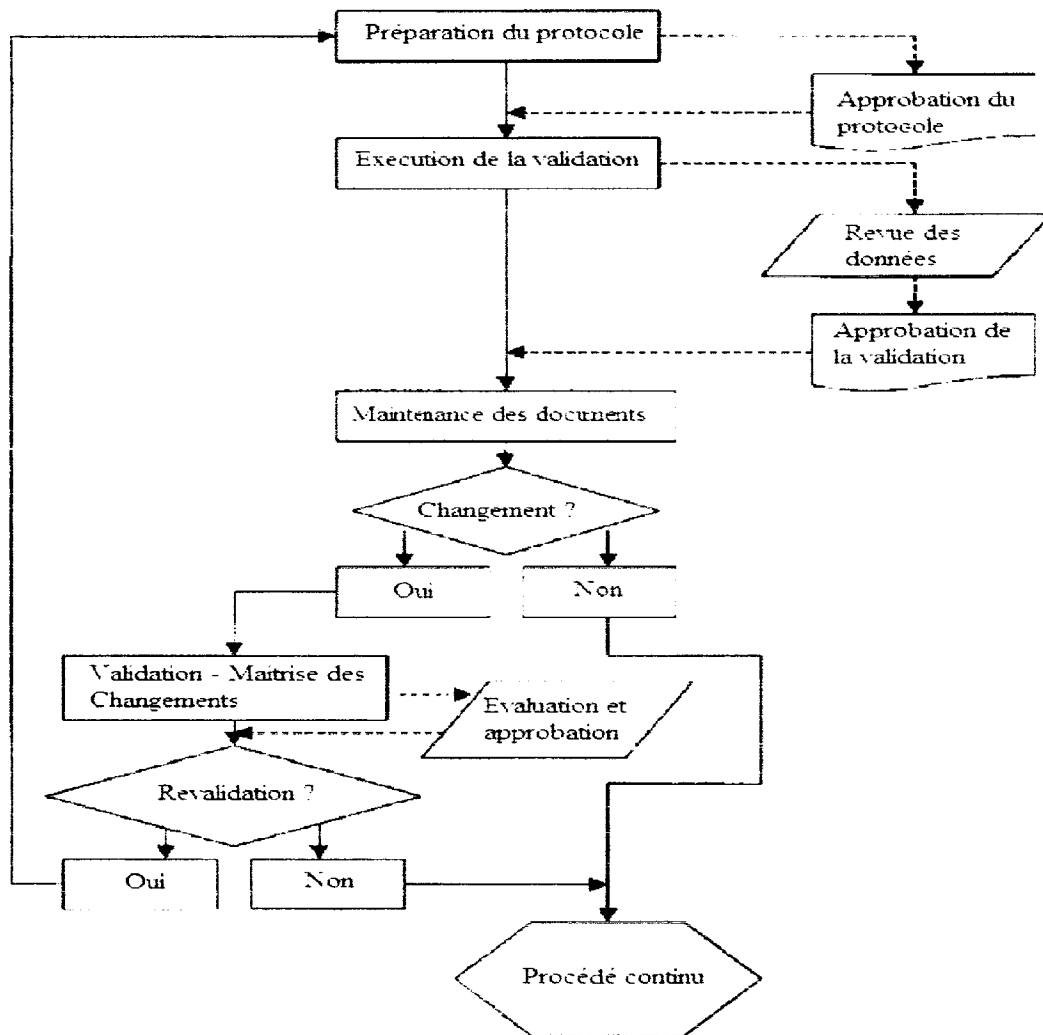


Fig.14. Arbre décisionnel de la validation et maîtrise des changements
(Laboratoires Delpharm, 2009) [54]

II.7. Principaux documents en validation

II.7.1. Le Plan Directeur de Validation (PDV)

Le **Plan Directeur de Validation**, encore appelé « **Validation Master Plan** », est un document qui explique la démarche générale de validation de l'entreprise et présente les différentes approches qu'elle entend utiliser pour établir la performance des procédés. Le PDV permet de planifier et d'avoir une vue d'ensemble de toutes les activités de validation et de définir clairement les éléments clés du programme de validation. [1] Il doit comprendre aussi bien les validations prospectives,

rétrospectives ou concomitantes, que les revalidations.

Le PDV doit être approuvé par la direction de l'entreprise. [9]

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

- ✓ la politique de validation ;
- ✓ la structure organisationnelle des activités de validation ;
- ✓ description des responsabilités du personnel concernant la préparation, la vérification et l'approbation des protocoles et rapports, la réalisation des validations, la réalisation des formations relatives à la validation, etc. ;
- ✓ le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- ✓ résumé et compilation de toutes les activités de validation en précisant : l'approche de validation utilisée (prospective, concomitante, rétrospective), les activités de revalidation, le statut actuel et le plan pour l'avenir en précisant
 - l'intervalle maximal entre chaque revalidation ;
 - le format de la documentation ;
 - description du format à utiliser pour les protocoles et les rapports de validation
 - la planification et programmation ;
 - réalisation d'un calendrier regroupant les différents projets de validation. Il peut être regroupé avec le relevé des activités de validation indiqué ci-dessus ;
 - réalisation d'une estimation des ressources nécessaires concernant le personnel, les équipements et autres besoins spécifiques pour accomplir la validation ;
 - la maîtrise des changements ;
 - engagement de l'entreprise à contrôler les changements critiques ou mineurs impactant les matériaux, installations, équipements, systèmes, produits ou procédés ;
 - la référence aux documents existants et requis.

Le PDV présente différents intérêts. Tout d'abord, il offre une vue d'ensemble de toutes les validations à réaliser et de ce fait aide au respect des délais et des coûts.

En suite, les différentes personnes impliquées dans les validations peuvent prendre connaissance de leurs responsabilités et de leurs missions. Pour les inspecteurs, le PDV favorise la compréhension de l'approche de l'entreprise ainsi que la mise en œuvre des activités de validation. [9]

II.7.2. Protocole de validation

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

Il doit se baser sur le Plan Directeur de Validation.

- ✓ Un protocole de validation doit contenir au minimum les éléments suivants [23]: l'objectif et le contenu de la validation ;

- ✓ les responsabilités concernant l'exécution, la réalisation des analyses, l'approbation, etc. ;
- ✓ la description du procédé de fabrication ;
- ✓ l'identification des lots et la justification du nombre de lots réalisés ;
- ✓ l'identification des équipements et des installations utilisées ;
- ✓ l'identification des matières premières utilisées ;
- ✓ les paramètres critiques du procédé et les critères d'acceptation ;
- ✓ les IPC à réaliser et leurs spécifications ;
- ✓ le plan de prélèvement ;
- ✓ les méthodes d'essais analytiques utilisées ;
- ✓ les études de stabilité devant être réalisées ;
- ✓ la conclusion statuant sur le déroulement de la validation.

II.7.3. Rapport de validation

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les résultats et commentaires obtenus concernant la fabrication proprement dite, les In-Process Controls (IPC), les tests réalisés sur le produit fini. Pour une meilleure compréhension, les différentes données pourront être présentées sous formes de graphiques ou encore de tableaux. Ces résultats sont ensuite évalués et analysés en les comparant aux limites et critères d'acceptation définis dans le protocole. Le rapport doit également comporter toutes les modifications et les déviations rencontrées durant la réalisation des lots de validation, incluant leurs investigations, leur conclusion et les actions correctives et préventives prises.

Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées au rapport.

Les dossiers de lots pourront également être joints à ce rapport. Enfin, une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation sera rédigée. Elle prendra en compte tous les résultats et constatations précédemment évalués. [32]

II.8. Autres types de validation

II.8.1. Validation du prélèvement

Les méthodes de prélèvements doivent être validées et leur reproductibilité doit être démontrée. Les prélèvements doivent être représentatifs du lot prélevé. En fin de fabrication de chaque lot de routine, ou dans le cadre de développement, de validation du procédé de fabrication d'un produit, ou de validation de la durée de stockage, des intermédiaires de production ou des produits finis vrac sont prélevés par des personnes formées.

Méthode de prélèvement d'échantillons d'un mélange d'un produit en développement :

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 » (U.S. Food and Drug Administration, 2003). [54]

II.8.2. Validation des matières premières

Le processus de validation 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 résultat hors-spécifications. Il est donc important de contrôler la qualité des matières premières en qualifiant ces matériaux et leurs fournisseurs au préalable. (Shadle P., 2004)

Le principe actif peut représenter le composant le plus variable dans le plan de validation du procédé complet. Donc, le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé. (Rudolph J.S., 2003) [54]

II.8.3. Validation de la durée du stockage

Un intermédiaire de production existe dès lors que la forme chimique ou physique du produit change entre des étapes consécutives de production. Après chaque étape de production, l'intermédiaire de production peut être stocké : stockage exceptionnel (suite à un problème technique par exemple) ou faisant partie intégrante du processus de fabrication (stockage de produits vrac avant conditionnement). La durée du 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. Stratégie de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production :

En l'absence de recommandations des autorités à l'heure actuelle, ce cas pratique de validation de la durée de stockage des intermédiaires de production est basé principalement sur l'expérience acquise du site pendant la fabrication des produits, mais également ponctuellement sur les spécifications des fabricants.

La stratégie de validation est basée sur une méthodologie de groupage et de définition du « pire cas » par une analyse de risque. Une analyse effectuée sur tous les intermédiaires de production permet de déterminer les intermédiaires les plus critiques. [54]

CHAPITRE III :
LES DIFFERENTES APPROCHES
DE VALIDATION DES
PROCEDES DE FABRICATION

III.1. L'approche « traditionnelle » de la validation

Dans cette partie, sera développé l'approche traditionnelle de la validation de procédé de fabrication, des premières phases de développement jusqu'à la production commerciale du produit, en passant par la phase d'industrialisation (Figure 15). En effet, bien que la validation proprement dite ne renvoie qu'à la phase de « vérification finale » du procédé à l'échelle de la production sur les premiers lots, il est intéressant de prendre en compte les étapes précédentes influant sur cette validation et l'étape de production de routine impactée par celle-ci. [9]

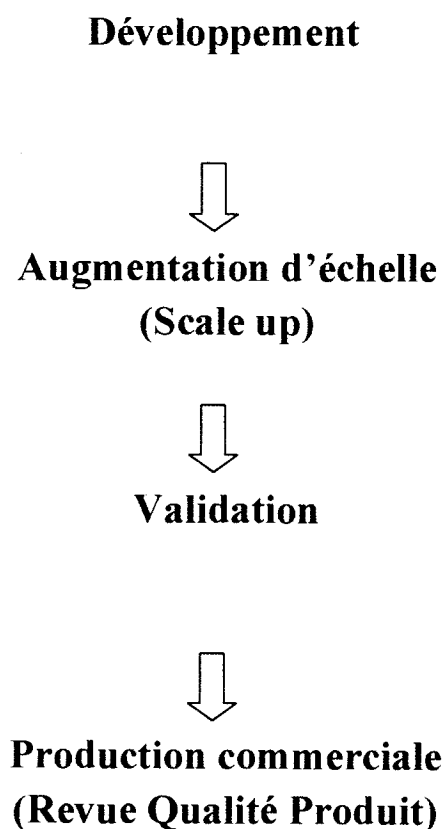


Fig.15. Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament selon une approche "traditionnelle" de validation [9]

III.1.1. La phase de développement

Les études de développement d'un médicament sont réalisées afin d'établir que la forme pharmaceutique, la formulation et le procédé proposés permettent d'obtenir un produit performant. En général, les activités de développement peuvent être subdivisées en deux parties majeures: le développement de la formule et le développement du procédé de fabrication. [9]

III.1.1.1. Le développement de la formulation

Le développement de la formulation va fournir les informations de base concernant le principe actif (PA), la formulation et l'impact des matières premières ou des excipients sur le produit. Durant cette première phase, différentes informations vont être obtenues :

- les caractéristiques des composants de la formule, incluant toutes les informations physiques ou chimiques de base des principes actifs et des excipients ;
- le profil de formulation regroupant les caractéristiques physico-chimiques requises pour le produit, les études de compatibilité principe actif-excipients et l'effet de la formule sur la dissolution in vitro ;
- les effets des différentes variables de la formulation (propriétés physico-chimiques des matières premières, composition du produit fini, conditions opératoires, etc.) sur la biodisponibilité du produit ;
- les méthodes analytiques utilisées pour les différents contrôles ;
- les attributs et/ou les spécifications clefs du produit ;
- la formulation optimale. [6]

III.1.1.2. Développement du procédé

Le programme de développement du procédé a pour objectif de :

- mettre au point un procédé approprié respectant les spécifications du produit, les contraintes industrielles et les BPF ;
- identifier les paramètres clefs du procédé affectant les attributs du produit ;
- déterminer les spécifications en cours de fabrication et mettre au point les méthodes d'analyse ;
- identifier les potentiels équipements de fabrication. [6]

Afin d'atteindre ces objectifs, le développement du procédé peut suivre les étapes suivantes :

1. la conception
2. l'étude des paramètres du procédé
3. la caractérisation du procédé
4. la vérification du procédé [6]

Les activités pour chacune de ces étapes sont détaillées dans le Tableau 3.

<p>1. Conception</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Préparation des organigrammes, matrices d'influence, etc. • Préparation et mise en place de la documentation : plan d'étude, protocoles, procédures, etc. • Mise en place des critères de conception du procédé.
<p>2. Etude des paramètres du procédé</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des variables critiques. • Définition des tolérances maximales pour les variables du procédé. • Détermination de la faisabilité du procédé.
<p>3. Caractérisation du procédé</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Modification du plan d'étude et du protocole. • Etablissement des conditions du procédé pour chaque opération. • Définition des valeurs nominales pour les variables critiques. • Définition des tolérances des variables critiques. • Confirmation du choix des méthodes analytiques.
<p>4. Vérification du procédé</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Modification du plan d'étude et du protocole. • Détermination des variables du produit sous des conditions constantes du procédé. • Préparation des documents de transfert du procédé. • Finalisation des spécifications du produit.

Tableau 3 : Les principales étapes de développement d'un procédé de fabrication et les activités correspondantes [6]

III.1.2. La phase d'augmentation d'échelle (scale up)

La phase de scale up correspond au processus d'augmentation de la taille de lot. En effet, il est généralement essentiel de réaliser des lots de taille croissante afin de transférer les résultats de l'échelle du laboratoire (phase de développement) à l'échelle industrielle dans les meilleures conditions. Pour cela, une étape faisant intervenir des lots pilotes va être mise en œuvre, à une échelle intermédiaire. Elle a pour but de réaliser une investigation plus approfondie du produit et du procédé, fournissant ainsi des informations prédictives sur le comportement du produit et du procédé à l'échelle de la production.

Cette étape permet également d'évaluer les résultats obtenus lors de la phase de développement, d'analyser les difficultés et les points critiques rencontrés concernant le procédé et les équipements, puis de réaliser les corrections et les améliorations nécessaires concernant le produit et le procédé, en vue de la production à grande échelle. [7 ; 15] Suite à cela, l'intervalle de valeurs pour chacun des paramètres va être ajusté et corrigé si besoin, ainsi que les limites des spécifications et les critères d'acceptation des contrôles en cours de production (In Process Control ou IPC) en vue d'assurer la qualité du produit fini.

La production de ces lots pilotes peut être considérée comme un « cran de sécurité » dans la réalisation du projet car elle fournit les informations permettant de prendre une décision sur la faisabilité du projet, à l'échelle de la production, sans perte de qualité. Dans le cas d'un avis favorable, la conception et la mise en place des installations adéquates, ou bien, la modification des installations déjà présentes pourront être réalisées, ce qui ne serait pas possible, uniquement à partir des données de développement à l'échelle du laboratoire. En cas d'avis défavorable, cela évitera d'engager d'importantes sommes d'argent sur des essais réalisés, au stade de la production, sur des lots de taille plus importante. [7]

Concernant la taille des lots pilotes, elle doit représenter au moins 10 % de la taille du lot de production. La réalisation de ces lots pilotes va donc permettre de constituer le lien entre la phase de développement et la production industrielle, grâce à l'optimisation du procédé de fabrication. [15]

La finalité de cette phase est de fournir aux autorités un schéma de validation du procédé (exigence réglementaire) comportant les éléments suivants :

- une description du procédé, avec les étapes critiques, ou les paramètres critiques, devant être suivis lors de la validation ;
- les spécifications du produit fini (tests à libération) ;
- les IPC avec leur critère d'acceptation ;
- les tests additionnels prévus ;
- le plan de prélèvement (où, quand et comment réaliser les prélèvements) ;
- le détail des méthodes analytiques ;
- la description des méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- un délai indicatif pour la réalisation de la validation. [16]

III.1.3. La phase de validation [9]

Durant cette étape, tous les éléments précédemment établis (paramètres, spécifications, contrôles, etc.) vont être appliqués, lors de la réalisation des lots à l'échelle finale avec les équipements prévus. En général, le nombre de lots réalisés lors de la validation est de trois, et leur taille est identique aux futurs lots commerciaux. La stratégie de la validation peut se déployer en plusieurs étapes :

1) Etablissement de l'analyse de criticité des paramètres de contrôle, des paramètres du procédé et des IPC.

Comme tous les paramètres n'ont pas la même influence sur le procédé, et qu'il n'est pas possible de les suivre et de les contrôler tous lors de la validation et de la production de routine, une analyse de criticité est réalisée afin de les classer selon leur importance. Pour cela, deux aspects de l'analyse de criticité doivent être abordés :

- l'analyse de **criticité liée aux procédés**, correspondant aux risques connus par expérience sur les procédés et/ou équipements du site (liés par exemple à la taille de l'équipement) ;
- l'analyse de **criticité liée au produit**. Les principales informations sont issues du rapport de développement. Elles concernent, les caractéristiques physicochimiques (produit hygroscopique, sensible à la lumière, point de fusion, etc.) qui sont responsables de, ou qui démontrent, une modification des propriétés des matières premières ou du produit fini.

L'analyse de criticité aboutit à définir des niveaux de criticité pour chaque paramètre du procédé et les IPC à mettre en place.

2) Définition du plan de validation du procédé et des critères d'acceptation, en y intégrant les paramètres issus de l'analyse de criticité.**3) Définition et justification des plans d'échantillonnage** qui seront appliqués dans le protocole de validation correspondant, selon les modes opératoires en vigueur.

Les plans d'échantillonnage vont inclure les fréquences, le nombre et les différents points de prélèvements (ex : haut, bas, milieu du contenant, chaque chambre de compression, etc.) à effectuer. La détermination de ces différents éléments va être basée sur les propriétés du produit et les points critiques des équipements. En ce qui concerne le nombre d'échantillons à prélever, il doit pouvoir fournir l'assurance statistique de la qualité du produit, au sein d'un lot et entre les lots. La méthode de prélèvement devra être décrite ainsi que le matériel à utiliser, le type de contenant, l'étiquetage, etc.

Des précautions particulières peuvent également être indiquées concernant la sécurité, les conditions de stockage, etc.

La réalisation et l'analyse de ces échantillons visent à démontrer que le procédé est sous contrôle à toutes les étapes du procédé.

4) Définition des différents types de traitement des données recueillies lors de la validation. Le choix du type de traitement de données se fera en fonction de l'élément étudié : paramètre procédé, IPC, ou attributs qualité produit. Différents types de traitements peuvent être mis en œuvre, tels que la réalisation graphiques 6 sigma, l'étude de capabilité, le calcul de la moyenne, le relevé des valeurs minimales et/ou maximales, etc. [37]**5) Rédaction du protocole de validation, réalisation des lots de validation et rédaction du rapport de validation** Tout d'abord, en se basant sur le dossier de développement et l'analyse de criticité réalisée, un protocole de validation est rédigé.

Une fois ce protocole vérifié et approuvé par le service qualité, les lots de validation vont pouvoir être réalisés en respectant le protocole décrivant les différentes étapes de fabrication du produit.

Durant la validation, des tests et des contrôles supplémentaires vont être mis en place, afin d'obtenir des informations supplémentaires sur le produit et le déroulement du procédé. Tous ces tests additionnels seront décrits dans le protocole.

Les lots de validation devront être produits selon des conditions normales de fabrication, par des personnes ayant l'habitude d'exécuter chaque étape de chaque opération unitaire du procédé. Ces conditions normales de fonctionnement font référence aux équipements, aux utilités (par exemple : traitement de l'air et de purification de l'eau), au personnel, à l'environnement et aux procédures de fabrication. [18]

Suite à la production des différents lots de validation, un rapport de validation est rédigé, afin de statuer sur le bon déroulement du procédé, sa reproductibilité, et la conformité du produit. Il va permettre de compiler toutes les données recueillies au cours de la validation.

L'approbation du rapport de validation est la condition *sine qua non* pour commencer à produire les premiers lots commerciaux. Elle ne sera donnée que dans le cas où tous les lots consécutifs de validation sont conformes aux spécifications préalablement établies. [15]

III.1.4. La phase de production [9]

Tout au long de la phase de production commerciale du produit, un système permettant de suivre et de contrôler le comportement du procédé et la qualité du produit doit être mis en place. Pour cela, des Revues Qualité Produit (RQP), encore appelées PQR (Product Quality Review) ou APR (Annual Product Review), vont être rédigées. Ce document a pour objectif de vérifier la répétabilité du procédé, d'évaluer ses tendances, de mettre en évidence la nécessité de modifier certains éléments tels que les spécifications ou les contrôles, de revalider le procédé, et de favoriser la mise en place d'améliorations.

Selon les BPF N° 2015/12 bis, 2015, une RQP se compose au minimum de la revue des éléments suivants :

- les matières premières et les articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement ;
- les contrôles en cours de fabrication les plus critiques et les résultats de contrôle des produits finis ;
- tous les lots non conformes aux spécifications établies, ainsi que les investigations correspondantes ;
- toutes les déviations significatives et les non-conformités, les investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises ;

- tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ; les variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement) ;
- les résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes ;
- la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements ;
- les engagements pris après mise sur le marché, dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations ;
- le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc. ;
- les contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

Tous ces éléments sont des indicateurs de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du produit. Ils seront analysés, commentés et expliqués afin d'identifier les mesures correctives et/ou préventives à mettre en place.

Les RQP doivent normalement être rédigées chaque année, pour chaque produit, et tenir compte des revues précédentes. Tous les lots doivent être pris en compte, y compris les lots rejetés ou détruits.

En conclusion, la revue qualité produit est une opération importante d'un point de vue réglementaire, mais également, d'un point de vue qualité et amélioration puisqu'elle permet :

- **d'évaluer la maîtrise des procédés** (robustesse, capacité) en mettant en évidence les tendances et les dérives ;
- **d'identifier les axes d'amélioration** et les actions correctives et préventives à mettre en œuvre, en ce qui concerne le produit, le procédé, la formulation, les méthodes analytiques, etc. ;
- **de s'assurer de la maîtrise des changements.**

III.2. L'approche de Vérification en Continu des Procédés

La Vérification en Continu des Procédés encore appelée Continuous Process Verification (CPV) se définit comme la nouvelle approche de validation des procédés de fabrication intégrant le concept de « life cycle ». La validation est désormais considérée comme « un fil rouge » qui va être réalisée de la phase de développement jusqu'à la production commerciale. Comme évoqué précédemment, cette nouvelle approche émane de différents textes réglementaires, tels que la Process Validation :

General Principles and Practices de la FDA, la Guideline on Process Validation de l'EMA, ou encore l'ICH Q8 avec la démarche QbD.

Cette partie va décrire et expliquer les trois principales étapes de la vérification en continu des procédés, sur les bases de la directive de la FDA, comme le montre la Figure 16. [9]

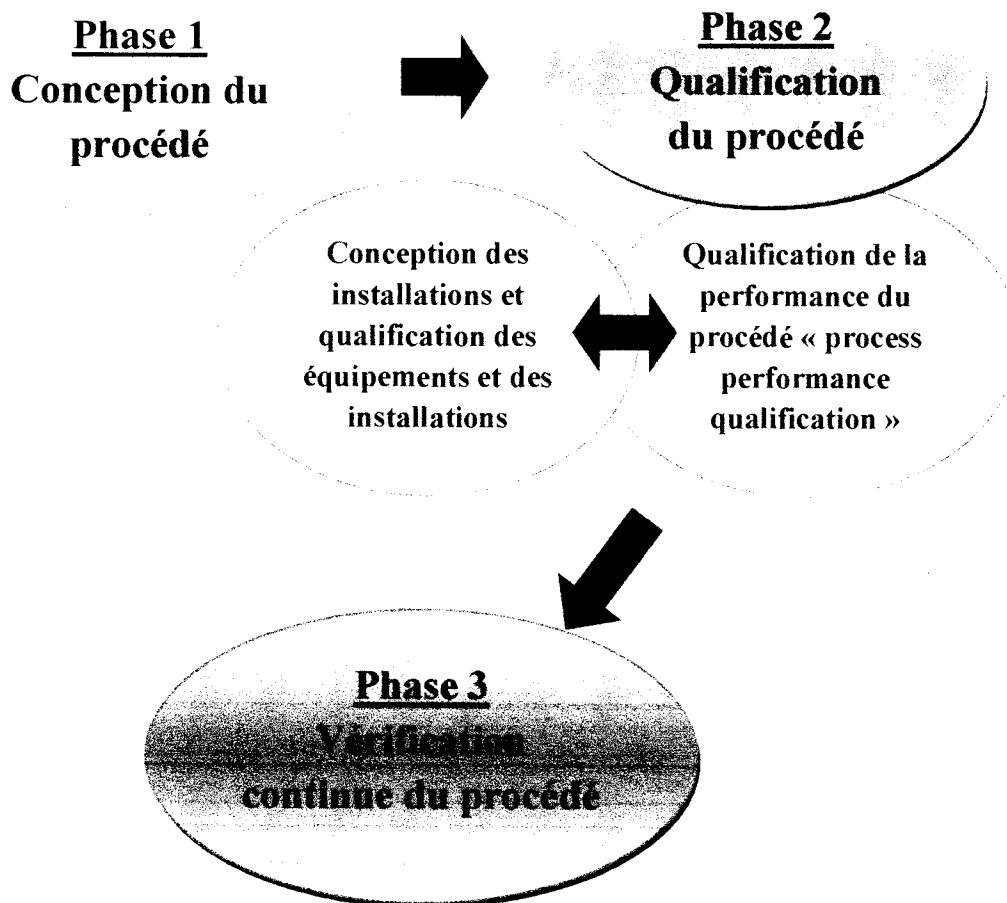


Fig.16. Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament selon une approche de Vérification en Continu du Procédé [9]

III.2.1. Conception du procédé (Process Design) [9]

Le Process Design englobe les activités relatives au développement et au scale up. Cette étape est appliquée lors du développement de nouveaux produits ou dès lors que des changements importants sont effectués sur les produits déjà existants (ex : modifications du procédé, de la formule, des équipements, etc.).

Cette phase a pour but de construire et d'obtenir des connaissances concernant le procédé et le produit (dosage, voie d'administration, attributs qualité produit attendus, étapes du procédé, etc.), et d'établir une stratégie de contrôle du procédé.

Les résultats attendus, suite à la réalisation de cette phase de conception, doivent fournir les informations suivantes :

- la justification de la mise en place de contrôles ciblés sur certains paramètres prédéfinis permettant d'assurer la qualité des matières premières ;
- les paramètres du procédé critiques et clefs ;
- les IPC ;
- les attributs qualité du produit intermédiaire et fini (en particulier les CQA).

III.2.2. Qualification du procédé (Process Qualification)

La Process Qualification correspond en quelque sorte à l'étape de validation dans l'approche classique. En effet, cette étape va évaluer le Process Design afin de déterminer si le procédé est capable de produire de manière reproductible un produit de la qualité requise. Pour cela, un protocole de validation sera rédigé puis vérifié et approuvé par la qualité. Les lots de validation seront ensuite réalisés selon ce protocole et la technique de fabrication associée, dans les mêmes conditions que la future production de routine. Enfin, les résultats obtenus seront recueillis et analysés dans le rapport de validation, qui devra être approuvé avant de pouvoir commencer la production des lots commerciaux.

Cependant, quelques points ont été modifiés par rapport à la phase de validation de l'approche traditionnelle. Tout d'abord, cette phase intègre, avant de commencer la phase de validation proprement dite, la qualification des équipements. Comme indiquée dans le § II.4.1. La qualification des équipements se déroule en quatre étapes : QC, QI, QO, QP, et permet de démontrer qu'ils sont appropriés à l'usage auquel ils sont destinés. Ensuite, le nombre de lots de validation, anciennement au nombre de trois, n'est plus considéré comme tel. Dans la plupart des cas, les lots de validation présentent un niveau plus élevé d'échantillonnage, de tests additionnels et un examen plus approfondi de la performance, par rapport aux lots de routine. Le choix du nombre de lots dont la surveillance va être augmentée va dépendre de différents éléments, tels que le volume de la production, la complexité du procédé, le niveau de compréhension de celui-ci, et de l'expérience déjà acquise sur des produits et procédés similaires. Plus il y aura de variabilité et d'incertitude sur le procédé et plus le nombre de lots de validation devra être grand. [18]

III.2.3. Vérification continue du procédé (Continued Process Vérification)

Une Process Qualification réussie confirme la conception du procédé et la stratégie de contrôle, et démontre que le procédé de fabrication réagit comme prévu et est capable de délivrer un produit de qualité. Cependant, une période de suivi plus important, suite à la phase de Process Qualification, est requise pour certains paramètres et attributs, afin d'accroître le niveau de confiance dans le procédé et de vérifier qu'il reste dans un état de contrôle durant la production de routine. Pour cela,

un programme de suivi doit être mis en place pour évaluer la capacité du procédé et continuer à analyser l'impact des variations sur le procédé, les matières, les équipements et tous les autres éléments entrants, participant ainsi à l'augmentation de la compréhension et de la connaissance du procédé. Ce programme doit aborder quels seront les paramètres et attributs suivis, comment les données seront collectées, à quelles fréquences et avec quelles méthodes d'évaluation. [31]

III.3. Comparaison des deux approches [9]

L'approche CPV montre une réelle évolution dans la démarche de validation, prenant en compte l'ensemble du cycle de vie du médicament. Au niveau de la phase de validation proprement dite, la principale différence va concerner le nombre de lots de validation. Avant la publication de la directive Process Validation : General Principles and Practices en 2011, il était largement accepté dans l'industrie, et même, insinué ou mentionné dans certains documents de la FDA, que la validation du procédé était un événement statique sur trois lots. Depuis cette nouvelle directive, mettant l'accent sur la phase de conception, le « lifecycle », et le contrôle de variabilité, la règle des trois lots a été écartée. En effet, la FDA considère qu'une réduction de la validation à trois lots est inadaptée pour démontrer sa validité. Elle préfère mettre l'accent sur les preuves documentées apportées pour répondre à différentes questions telles que : Est-ce que le procédé aboutit systématiquement à un produit de qualité ? Est-ce que le procédé est dans un état de contrôle ? Il ressort de ceci une pratique nouvelle où ce sont les fabricants qui décident et définissent le nombre de lots à réaliser pour que leur procédé soit validé et que le produit puisse être commercialisé. Cette décision sera donc basée sur la connaissance du produit et du procédé qui est acquise en amont, plutôt que sur la simple réalisation des trois lots. [33]

En ce qui concerne « l'après validation », la Continued Process Verification permet un suivi plus approfondi du procédé et du produit sur les premiers lots de production. L'avantage d'un tel suivi est l'augmentation de la connaissance concernant le procédé et le produit, ce qui va faciliter l'amélioration continue du procédé et de la qualité du produit. [5] De plus, la nouvelle directive de la FDA souligne l'importance d'utiliser des outils statistiques pour le traitement des données recueillies. Tout ceci va rendre ainsi possible une détection plus rapide des variations et déviations du procédé qui auraient engendré la survenue de problèmes (non-conformités, arrêts machine, etc.), lors de la production commerciale.

D'un point de vue global, l'approche de Continuous Process Verification met en évidence des interactions beaucoup plus importantes entre les différentes phases du cycle de vie du médicament, ce qui va faciliter la réalisation de feedbacks en cas de changements importants, et ainsi permettre une amélioration continue des connaissances du produit et du procédé. Cette approche intègre également un réel

système de partage des informations entre les différents services qui ne collaboraient pas forcément entre eux auparavant.

La comparaison des deux approches montre également une différence dans le processus d'acquisition des informations. [9]

Approche traditionnelle	Approche de vérification continue
Statut validé basé sur les données acquises de 3 lots	Validation basée sur la connaissance acquise pendant le développement et la performance du procédé commercial confirmé sur chaque lot
Echantillonnage renforcé pour les lots de validation	Utilise potentiellement des mesures continues sur chaque lot produit
Critère de qualification de performance appliquée sur 3 lots	Critère de qualification de performance appliquée sur tous les lots
Evolution des données indépendante de l'exercice de validation	Evolution des données est partie intégrante de cette approche
Revalidation requise pour la maîtrise des changements	Connaissance scientifique et évaluation du risque réduisent le besoin pour des revalidations
Fournit l'assurance de la performance du procédé au moment de la commercialisation	Fournit l'assurance de la performance du procédé tout au long de la vie du produit

Tableau 4 : Comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche par vérification continue du procédé (Kettlewell R., 2011) [54]

Deuxième partie :

**VALIDATION DU PROCESSUS
DE FABRICATION DE FORMES
LIQUIDES ORALES**

CHAPITRE I :
GENERALITE

I. Généralité [2]

I.1. Formes pharmaceutiques orale

Les formes destinées à la voie orale se subdivisent en formes liquides et en formes solides. Les unes et les autres ont leurs avantages et leurs inconvénients :

- ✓ **les formes liquides** ne posent pas de problèmes de délitement ou de dissolution dans le tube digestif ce qui entraîne une action plus rapide. En revanche, elles ne sont pas protégées en cas de réactivité avec les sucs digestifs. Elles conviennent généralement mieux aux jeunes enfants ;
- ✓ **les émulsions** peuvent présenter des signes de séparation des phases, mais elles doivent être facilement reconstituées par agitation. Les suspensions peuvent présenter un sédiment mais celui-ci doit être facilement dispersé par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue
- ✓ **les formes solides** supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence d'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués.

I.2. Liquides pour usage oral

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels. Les liquides pour usage oral sont destinés à être avalés non dilués ou après dilution. Ils peuvent également être préparés avant l'emploi, à partir de préparations liquides concentrées, de poudres ou de granulés destinés à la préparation de liquides pour administration orale, en utilisant un véhicule approprié.

Les liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxygènes et d'autres substances auxiliaires telles que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnantes, des tampons, des mouillants, des solubilisants, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des matières colorantes autorisées.

Les liquides pour usage oral sont conditionnés en récipients multidoses ou unidoses. Ils sont administrés soit en volumes (par exemple 5 ml ou ses multiples), soit en petits volumes (gouttes). Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite.

La Pharmacopée européenne (sixième édition) classe dans les préparations liquides pour usage oral :

- les solutions, émulsions et suspensions buvables ;
- les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ;
- les gouttes buvables ;
- les poudres pour gouttes buvables ;
- les sirops ;
- les poudres et granulés pour sirops.

I.3. Dissolution

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme.

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant.

On distingue deux sortes de dissolutions : la dissolution simple ou complète et la dissolution extractive ou partielle qui laisse un résidu ou marc.

I.4. Dispersions

A la différence de la dissolution qui aboutit à une seule phase, la dispersion ou division en fines particules d'un produit dans un liquide ou un gaz dans lequel il est insoluble, conduit à une préparation diphasique :

- **une émulsion** : dispersion d'un liquide dans un autre liquide ;
- **une suspension** : dispersion d'un solide dans un liquide ;
- **une mousse** : dispersion d'un gaz dans un liquide ;
- **un aérosol** : dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.

Types de dispersions	Etat des phases	
	Phase dispersante	Phase dispersée
Emulsions	Liquide	Liquide
Suspensions	Liquide	Solide
Aérosols	Gas	Liquide
	Gas	Solide
Mousses	Liquide	Gas
	Solide	Gas

Fig.17. Principaux types de dispersion

CHAPITRE II :
FABRICATION DE FORMES
LIQUIDES ORALES

II.1. SIROPS

II.1.1. Définition des sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne.

Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45 % qu'une solution de saccharose est appelée sirop.



De même, il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres et que les sirops pouvaient même être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose.

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et aussi des substances auxiliaires telles que colorants, aromatisants et agents antimicrobiens.

Certains sirops ne contiennent pas de principes actifs, ils sont destinés à être utilisés comme véhicule dans diverses préparations pharmaceutiques et, en particulier, dans les potions.

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette. [2]

II .1.2. Avantage des sirops

Les sirops permettent de masquer la saveur désagréable de nombreux médicaments et d'assurer la conservation de plusieurs solutions médicamenteuses.

Ils permettent la dilution des principes actifs à un titre déterminé et leur viscosité empêche de nombreuses incompatibilités. Leur goût agréable les fait employer comme véhicule de choix dans les potions et élixirs, principalement dans les préparations destinées aux enfants. [3]

II.1.3. Inconvénients des sirops

Ils sont sujets à divers types d'altérations. Les altérations principales des sirops sont généralement dues à une concentration trop forte ou trop faible en sucre.

Si les sirops sont trop dilués par suite d'une teneur insuffisante en sucre, on pourra assister à une prolifération de micro-organismes, de levures et de moisissures susceptibles d'entraîner une hydrolyse du saccharose et éventuellement des fermentations. [3]

II.1.4. Altération des sirops [3]

On peut considérer qu'il existe deux groupes importants de facteurs d'altération des sirops :

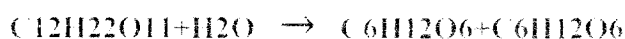
- L'un affecte le sucre (phénomènes de cristallisation et d'inversion)
- L'autre affecte la préparation en générale (fermentation, moisissures, action de la lumière).

II.1.4.1. Cristallisation du saccharose

Lorsque le sirop de sucre est trop cuit, la solution de saccharose passe à l'état de sursaturation au cours de la dissolution à chaud ou au cours de la cuisson du sirop par la perte d'eau, on peut assister à la cristallisation d'une partie du saccharose et l'apparition de fermentations dans le liquide surnageant appauvri en sucre.

II.1.4.2. Inversion du saccharose

Par « inversion » du saccharose, on entend son hydrolyse qui aboutit à la formation du glucose et du fructose d'après la réaction suivante :



Cette inversion, pratiquement impossible à éviter se produit surtout dans les sirops à caractère acide.

En soi, l'inversion ne présente pas un phénomène tellement gênant puisqu'elle n'altère pas sensiblement les propriétés essentielles des sirops, notamment leur viscosité.

Toute fois, elle doit souvent être évitée pour les raisons suivantes :

- Le glucose formé a tendance à cristalliser et la préparation perd de ce fait son aspect liquide initial.
- Si le glucose cristallise, la concentration osmotique élevée qui assurait la bonne conservation de la préparation va se trouver abaissée et un envahissement par les micro-organismes sera possible.
- Une incompatibilité chimique entre les produits réducteurs et d'autres produits de la préparation.
- On notera que le phénomène d'inversion peut parfois être recherché comme élément de stabilisation d'un sirop.

II.1.4.3. Envahissement micro-organique et fermentations

Dans certaines conditions, les sirops, comme toute les préparations pharmaceutiques aqueuses, peuvent être contaminés et conduire à des fermentations. (Fermentation alcoolique).

Les différents facteurs susceptibles de favoriser l'envahissement de micro-organismes et les fermentations sont notamment, la température, le pH et la pression osmotique.

II.1.5. Conservation des sirops

Pour la conservation, il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais. En fait, malgré leur forte concentration en sucre, les sirops se conservent plus ou moins bien. La présence d'un peu d'alcool dans certains sirops facilite leur conservation mais cette addition est à éviter pour les enfants.

Pour certaines formules, il est nécessaire d'ajouter des conservateurs antimicrobiens mais il est à noter que ces additifs peuvent être la source d'incompatibilités (colorations, précipitation par variation de pH...).

II.1.6. Emplois

Les sirops sont employés surtout pour les enfants. Il existe de nombreux sirops parmi les médicaments spécialisés. [2]

II.1.7. Potions

Préparations aqueuses et sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées.

Les potions en raison de leur conservation limitée sont généralement délivrées en flacons de 150 ml correspondant à dix cuillerées à soupe. Suivant les conditions de l'administration, le volume des potions peut être modifié, mais en le limitant autant que possible à un nombre de dix ou de vingt cuillerées à soupe (adultes) ou à café (enfants). Les potions ne doivent pas être utilisées plus d'une semaine après leur préparation.

La potion est la forme magistrale liquide par excellence et est réalisée en officine (**Potion** a donné : potion et poison ; **Potare** : potable et potard).

Les formules varient selon les doses et associations médicamenteuses prescrites par le médecin. Le problème de la conservation ne se pose pas pour les potions comme pour les sirops car ces préparations sont administrées dans les quelques jours qui suivent leur fabrication, donc pas de forte concentration en sucre exigée ni nécessité d'une longue mise au point de fabrication.

D'une façon, générale une potion contient :

- ✓ un ou plusieurs principes actifs ;
- ✓ un véhicule : eau, eau distillée aromatique, solution extractive, sirops, etc. ;

- ✓ un édulcorant : le plus souvent le saccharose apporté par le sirop mais aussi possibilité d'emploi d'un autre sucre ou d'un polyol (sorbitol par exemple dans les préparations pour diabétiques) ;
- ✓ colorants et aromatisants souvent apportés par les sirops et véhicules déjà cités.

L'ordre dans lequel les différents constituants sont introduits dans une potion n'est pas indifférent. Il est possible par exemple d'éviter une incompatibilité entre deux constituants en les mélangeant séparément dans deux fractions de sirop ou un autre liquide visqueux avant de réunir le tout.

Sauf les cas de suspensions ou d'émulsions, les potions doivent être délivrées limpides. [2]

II.1.8. Les Pré-requis à fabrication des sirops [39]

- ✓ **Préparation du matériel et des locaux:** tout le matériel destiné à la production, ainsi que les contenants du médicament doivent être particuliers, c'est-à-dire exempts de fibres ou de particules. Ceci doit être réalisé grâce au nettoyage des équipements et des locaux.

Les sirops sont fabriqués dans des récipients en acier inoxydable, en général à doubles parois pour le chauffage à la vapeur d'eau sous pression ; un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution ;

- ✓ **Réception des matières premières:** ainsi que les articles de conditionnements sont identifiés, enregistrés et prélevés dans un environnement propre (salle de prélèvement).

Les prélèvements sont transmis au laboratoire de contrôle qui analyse la qualité des produits avant utilisation.

- ✓ **La pesée:** L'étape critique de la fabrication, d'où l'exigence d'un double contrôle. L'objectif du poste de pesée est d'assurer pendant les phases de manipulations, la protection collective des opérateurs et de l'environnement ainsi que celle du produit tout en conservant une ergonomie optimale du poste de travail.
- ✓ **Le principe:** soufflage de l'air qui passe à travers un filtre absolu et s'écoule de manière unidirectionnelle verticalement vers la manipulation. Cet air est repris en partie basse de la gaine arrière et est recyclé pour 80% et extrait pour 20% à travers un filtre absolu. Cet air extrait est compensé par un flux d'air entrant rasant. En face avant, le flux unidirectionnel sera guidé pour être mis en dépression par rapport à l'environnement évitant ainsi tout risque de contamination croisées lors des pesées.
- ✓ **La formulation :** avant la formulation on doit:
 - Définir les caractéristiques physico-chimiques des matières premières
 - Définir les consignes de sécurité à prendre lors de la manipulation des produits

II.1.9. Procédé de fabrication des sirops

Les étapes qui mènent de la matière première au produit fini sont effectuées dans un ordre strict, défini par un document unique, nommé «ticket de fabrication ». Ce dernier donne non seulement la recette de fabrication mais il est également la source d'information sur qui a effectué quelle opération à quel moment, permettant ainsi une traçabilité approfondie.

Produire le médicament consiste à coordonner en amont et en aval plusieurs opérations distinctes qui encadrent au centre, l'étape de la formulation. [39]

II.1.9.1. Les Equipements de préparations

La fabrication du sirop peut être réalisée selon un mode automatique ou semi automatique et manuel. Le mode automatique est composé d'une partie opérative (équipements) et une partie commande (écran tactile).

Les sirops sont fabriqués dans des cuves à double parois le chauffage à la vapeur d'eau sous pression ou refroidissement par la circulation d'eau glacé. Un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution ainsi qu'un homogénéisateur de fond relargant les particules pour éviter la sédimentation du sucre.

Un aspirateur sous vide pour le transfert du sucre de la trémie vers la cuve de préparation.

Une cuve premix avec un agitateur pour le mélange (excipient).

Un filtre: après préparation du sirop, on doit procéder à son transfert de la cuve de préparation vers la cuve de stockage au travers d'un filtre clarifiant qui retiendra les impuretés.

Une cuve de stockage muni d'un agitateur, le sirop est sous agitation pendant toute la durée du stockage.

Une cuve tampon installé dans l'atelier de conditionnement, elle est alimentée à partir de la cuve de stockage elle est équipé d'un indicateur de niveau (clapet) et sert à remplir les flacons. Toutes les cuves sont en acier inoxydable.

La cuve de préparation est installée sur une plate-forme de pesage qui a été au préalable étalonnée et calibré. [39]

II.1.9.2. Préparation du mélange

- Remplissage des cuves à l'eau purifié suivant la quantité indiquée dans la formule et affiché sur le tableau de commande (quantités sont exprimées en kg).
Le remplissage s'accompagne d'un chauffage et d'une agitation nécessaire à la dissolution du sucre.
- Le chargement du sucre dans la cuve de préparation se fait par aspiration sous vide.
- Maintenir l'agitation jusqu'à dissolution complète du sucre. [39]
- La dissolution du sucre peut se faire à froid ou plus rapidement à chaud.

II.1.9.2.1. Dissolution à chaud

Elle entraîne toujours une légère altération ; le sirop possède une discrète coloration jaunâtre et contient de petites quantités de sucre inverti.

Industriellement, la dissolution est obtenue très rapidement par passage de vapeur d'eau sous légère pression dans des cuves de grande contenance renferment le sucre à dissoudre. [8]

II.1.9.2.2. Dissolution à froid

Elle est préférable car elle évite les risques d'altération des sucres par la chaleur, mais elle est très difficile. Elle est réalisée par contact prolongé du solvant avec le sucre, dans un récipient, en agitant sans cesse. Elle peut s'effectuer de façon continue dans un appareil spécial (saccharolyseur) dont les dimensions sont adaptées aux besoins officinaux ou semi-industriels.

- Effectuer des prélèvements du sirop du sucre afin d'évaluer visuellement sa limpidité.

Dans un deuxième temps le principe actif et les excipients seront incorporé soit à partir d'une cuve premix ou à travers le trou d'homme. Maintenir l'agitation pendant un moment jusqu'à homogénéisation. [8]

II.1.9.2.2. Cuisson du sirop

La cuisson du sirop a pour but d'amener la densité exactement désirée, après dissolution du sucre, de concentrer convenablement le sirop trop dilué. Elle consiste à chauffer ce sirop dans un matériel convenable, pour faciliter l'évaporation de l'eau en excès, tout en surveillant la densité. [8]

II.1.9.3. Mode opératoire (MO) [2 ; 50]

Il existe différentes manières d'opérer :

II.1.9.3.1. Préparation du sirop simple

C'est une solution de sucre dans l'eau. Il existe deux méthodes : à chaud et à froid.

- à chaud :

Sucre blanc.....1650 g

Eau purifiée..... 1000 g

Le mélange est chauffé à douce chaleur et quand le sirop affiche une densité de 1,26, on arrête de chauffer, on laisse refroidir et on filtre. À froid, le sirop aura une densité à 1,32.

-à froid :

Sucre blanc.....1800 g

Eau purifiée..... 1000 g

Le sucre est dissous à froid puis on filtre.

La filtration, quand il s'agit d'une fabrication industrielle, utilise surtout les filtres presse (succession de plaques filtrantes). L'élimination de particules en suspension a été réalisée aussi par chauffage en présence de pâte à papier ou d'albumine puis filtration ou par filtration sur charbon.

Sirops obtenus par addition du principe actif au sirop de sucre. Ex. : le sirop de codéine pour lequel la codéine est dissoute dans un peu d'alcool avant d'être mélangée au sirop de sucre.

Sirops préparés par dissolution du sucre directement dans une solution de principe actif ou de principes aromatiques Ex. : dissolution du sucre à froid dans l'eau distillée de fleur d'oranger (sirop de fleur d'oranger), à chaud dans une solution de gomme arabique (sirop de gomme), à chaud en vase clos dans du digesté de baume de Tolu, sirop de Tolu)...

Sirops composés : Ces sirops contiennent plusieurs principes actifs. Leur préparation est plus ou moins complexe selon leur composition. Ex. : sirop d'ipécacuanha composé ou de Desessartz : macération d'ipéca et séné dans du vin blanc, infusion dans eau bouillante de serpolet et coquelicot, addition d'eau de fleur d'oranger et MgSO₄ et dissolution du sucre à chaud en récipient couvert.

II.1.9.4. Clarification [39]

La plupart des sirops doivent être délivrés limpides. Le mélange final est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage en le filtrant. En général, une simple filtration suffit (tissus divers : coton, laine ou fibres synthétiques – papiers filtres ou plaques filtrantes de texture adaptée à la viscosité du sirop et aux quantités à traiter-filtres à manchons et filtres-presses). La clarification, lorsqu'elle est nécessaire, peut être réalisée avec du charbon adsorbant ou du kieselguhr à condition qu'ils n'adsorbent pas les principes actifs et autres éléments importants du sirop (colorants, conservateurs...).

La filtration est le procédé le plus efficace, elle fournit un sirop parfaitement limpide.

II.1.9.5. Stockage du mélange final

Le sirop est stocké sous agitation dans la cuve de stockage. A cette étape des prélèvements d'échantillon seront analysés par le laboratoire de contrôle de la qualité. En attente d'une approbation, la cuve de stockage sera en quarantaine.

II.1.9.6. Conditionnement des sirops [39]

Vu l'importance de l'exactitude de la composition des sirops durant leur préparation et leur conservation, il est indispensable de prévoir un conditionnement adéquat, qui permettra de soustraire le sirop aux influences néfastes du milieu extérieur et protéger le principe actif durant toute la vie du sirop.

a) Conditionnement primaire

La répartition en flacons: le verre est le matériau de conditionnement le plus utilisé du fait de ses propriétés particulières (dureté, transparence, stabilité, inertie chimique, propreté facile à contrôler).

Ce sont des flacons qui répondent aux exigences pharmaceutiques et sont certifié ISO 9001. Des contrôles physico-chimiques réalisés par le fabricant valident la composition du mélange vitreux ainsi que des essais de résistance hydrolytique qui ont pour but d'évaluer la stabilité du verre.

Les flacons sont emballés sous pack dans une salle à atmosphère contrôlée. Le fabricant de flacons fournit au client la documentation nécessaire à l'homologation de leur produit auprès des agences.

Le conditionnement assure la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. Les flacons utilisés sont en verre brun, pour les produits sensible à la lumière.

Le soufflage des flacons vide se fait avec de l'air comprimé pharmaceutique pour l'élimination des impuretés.

Dépackage → soufflage → remplissage

Remplissage des flacons à l'aide de béc doseurs

Sertissage des flacons avec des bouchons

b) Conditionnement secondaire

- Etiquetage des flacons: il permet l'identification du produit, il comporte (la composition, le numéro de lot, la date de péremption). La mise en étui des flacons et l'ajout des notices.
- L'impression du numéro de lot et la date limite d'utilisation.
- Vignettage

Remarque: le conditionnement primaire est séparé du secondaire soit par un corridor ou carrément un autre atelier dédié au conditionnement secondaire et tertiaire, qui communique avec le primaire à travers une ouverture de passage des flacons remplis et sertis.

c) Conditionnement tertiaire

Le regroupement en cartons puis en palettes pour le stockage au magasin.

II.1.10. Méthode de contrôle [8]

Le contrôle des sirops consiste à vérifier leurs caractères organoleptiques, physiques et chimiques, et à rechercher certaines falsifications courantes.

II.1.10.1. Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques permettent d'assurer de la qualité, de la consistance, de la viscosité, de l'aspect et la limpidité du sirop.

II.1.10.2. Caractères physiques

Les Caractères physiques sont établis par polarimétrie et mesure de densité (1,30 à 1,33 à 15°C).

II.1.10.3. Caractères chimiques

Les analyses chimiques permettent de déterminer la teneur en saccharosé (58 à 64 %) et de vérifier une éventuelle inversion du sucre. (**Annexe 2**)

II.2. SUSPENSIONS

II.2.1. Définition des suspensions [2]

Une suspension est un système à deux phases constitué par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles :

- une phase liquide, continue, dispersante, externe constituée par le solvant, qui est le plus souvent de l'eau ;
- une phase solide, discontinue, dispersée, interne.

Une suspension est une forme multidose, cela veut dire qu'à chaque prise elle doit délivrer une quantité précise de principe actif.

De nombreux problèmes et propriétés des suspensions sont identiques à ceux des émulsions. Ce type de dispersion est souvent rencontré dans les formes pharmaceutiques.

Elles sont utilisées pour la voie orale soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable.

Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement. La suspension doit alors être suffisamment stable pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif (inconvenient des émulsions et suspensions par rapport aux solutions). Comme agents de suspension peuvent être utilisés des gommés, des alginates, de la méthylcellulose, de la carboxyméthylcellulose sodique, de la bentonite, des agents tensioactifs non ioniques... Ces suspensions sont édulcorées et aromatisées.

II.2.2. Avantages des suspensions

Forme intéressante pour les principes actifs insolubles dans les solvants aqueux ou non aqueux;

- ✓ De masquer le goût désagréable de certains principes actifs;
- ✓ D'éviter les difficultés à la déglutition ce qui est intéressant en pédiatrie et en gériatrie ;
- ✓ L'élaboration de formes retardes;
- ✓ L'amélioration de la stabilité chimique des PA (les antibiotiques en suspension sont plus stables qu'en solution) ;
- ✓ Améliore la biodisponibilité du principe actif médicamenteux par rapport aux comprimés et gélules. (L'absorption de principes actifs ne dépend que de sa vitesse de dissolution et qui, dans les suspensions se dissout au niveau du site d'absorption) ;
- ✓ Remise en suspension facile ;
- ✓ Viscosité faible.

II.2.3. Inconvénients des suspensions

La suspension présente quelques problèmes :

- ✓ Instabilité et dés homogénéisation au cours de la conservation ;
- ✓ Formulation délicate nécessitant la connaissance des propriétés physico-chimiques et le comportement rhéologique des composants ;
- ✓ Problèmes lors de la fabrication (mouillage, mélange, répartition...).

II.2.4. Propriétés des suspensions [2]

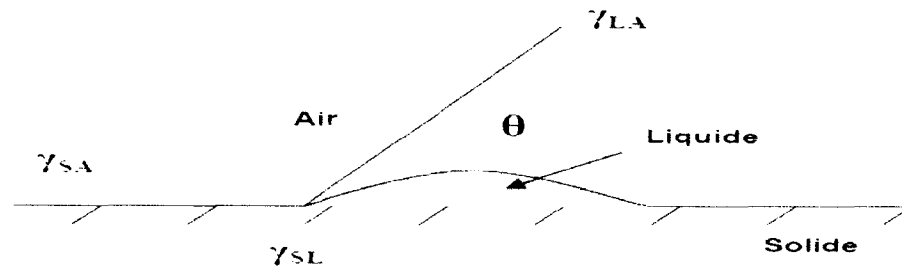
- Viscosité : elle est fonction de la viscosité de la phase continue et de la concentration en phase dispersée.
- Dispersibilité : une suspension peut être diluée dans la phase dispersante.
- Taille des particules : en principe inférieure à 50 μm .

II.2.5. Conditions de stabilité [2 ; 50]

II.2.5.1. Facteurs intervenant sur la stabilité des suspensions pharmaceutiques

a) Mouillabilité

Lors de l'incorporation de substances hydrophobes à une solution aqueuse. L'angle de contact à la tangente de la gouttelette de liquide avec la surface du solide joue un rôle important.



γ_{SA} : tension interfaciale solide – air.

γ_{SL} : tension interfaciale solide – liquide.

γ_{LA} : tension interfaciale liquide – air.

$$\gamma_{SA} = \gamma_{SL} + \gamma_{LA} \cos \theta$$

$W_{SL} = \gamma_{SA} + \gamma_{LA} - \gamma_{SL}$ où W_{SL} représente le travail nécessaire pour l'équilibre.

$$W_{SL} = \gamma_{LA} (1 + \cos \theta)$$

Tout ce qui peut diminuer la tension interfaciale LS en diminuant la tension superficielle du liquide, diminue l'angle θ et facilite le mouillage. Des surfactifs remplissent ce rôle (surfactifs non ioniques) mais aussi les polymères hydrophiles.

II.2.5.2. La sédimentation des particules

Dans les suspensions pharmaceutiques, les particules dispersées finissent toujours par sédimenter. Leur utilisation est tributaire d'une agitation préalable capable de rendre son homogénéité au système.

Deux notions sont alors importantes : la vitesse avec laquelle les particules sédimementent et la nature du sédiment formé.

II.2.5.3. Vitesse de sédimentation

Elle est régie par la loi de Stokes :

$$v = (2r^2 (d_1 - d_2)g) / 9\eta$$

r : rayon de la particule

$d_1 - d_2$: différence des densités de la phase solide et de la phase liquide

g : attraction de la pesanteur (constante)

η : viscosité de la phase dispersante

La loi de Stokes est valable seulement pour les suspensions diluées ce qui est rarement le cas des suspensions pharmaceutiques - On préfère l'équation de Kozeny :

$$V = (d \cdot g \cdot \epsilon^3) / (K\eta S^2 V \cdot (1 - \epsilon))$$

d : différence de densité entre les deux phases dispersée et dispersante.

ϵ : facteur de porosité de la phase interne solide.

Dans le cas où les particules sont sphériques, la loi devient :

$$V = (d \cdot g \cdot r^2 \cdot \epsilon^3) / (9k\eta \cdot (1 - \epsilon))$$

II.2.5.4. Structure du sédiment

Le dépôt des particules dans une suspension peut conduire à deux types de sédiment : sédiment défloculé et sédiment floculé.

- **Sédiment défloculé** : Sous l'effet de la pesanteur, les particules sédimementent, individuellement, lentement et finissent par former, au fond du récipient, un sédiment de faible volume dans lequel les particules les plus petites remplissent les interstices existant entre les particules les plus grosses. Les particules sont fortement serrées les unes contre les autres grâce à la création de liaisons interparticulaires. Dans ces conditions le sédiment est très compact et très difficile à redisperser. Ce phénomène rend la suspension pratiquement inutilisable.

Les suspensions donnant naissance à un sédiment défloculé sont caractérisées par un rapport :

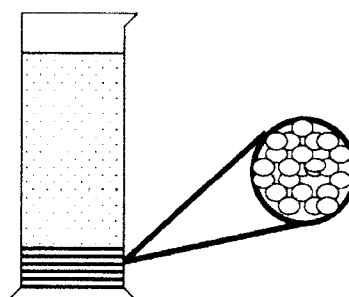
$$F = H_u/H_0 \quad \text{De faible hauteur}$$

H_u : hauteur du sédiment à l'équilibre

H₀ : hauteur totale de la préparation

On peut les reconnaître aussi par l'aspect opalescent du liquide surnageant. Cet aspect est dû à la présence à la partie supérieure de fines particules qui sédimentent beaucoup plus lentement.

Sédiment défloculé

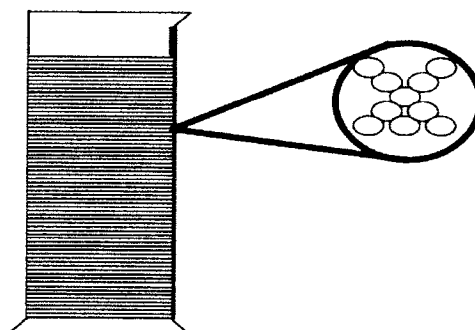


• **Sédiment flocculé :**

Dans ce cas, les particules liées entre elles en plus ou moins grand nombre, sédimentent sous forme de flocons. Dans ces flocons, de taille et de porosités inégales, une certaine quantité de liquide dispersant est emprisonnée. Le sédiment occupe un volume important, est très poreux et se redisperse facilement.

Le liquide surnageant est limpide car les petites particules sont liées aux flocons et sédimentent avec eux.

Sédiment flocculé



II.2.6. Problèmes liés à la formulation des suspensions

Un des points les plus importants est le phénomène de séparation des phases. Le formulateur ne doit pas essayer d'éliminer ce phénomène mais de diminuer la vitesse de sédimentation et de permettre la remise en suspension rapide des particules.

Une suspension est satisfaisante dans la mesure où elle reste suffisamment homogène le temps nécessaire à son administration après agitation du flacon la contenant.

II.2.6.1. Taille des particules

La taille des particules dispersées varie de 1 à 50 microns (1 à 5 pour les suspensions injectables). La réduction de la taille des particules permet de diminuer la vitesse de sédimentation (pas toujours) ; une quantité suffisante d'agent de suspension doit être ajoutée. Si la répartition granulométrique n'est pas très étroite, il y aura évolution de la taille des cristaux les plus grands au dépend des plus petits : perte de stabilité (croissance des cristaux).

II.2.6.2. Energie de surface et différentes forces d'interactions particulières

Il peut s'agir :

- soit de forces d'attraction de type Van Der Waals,
- soit de forces de répulsion liées à la présence à la surface de particules de charges électriques.

Toute particule immergée dans un liquide possède une charge électrique neutralisée partiellement par des ions associés de charge opposée (contre ions). Tout autour de la particule, il y a une couche diffuse d'ions associés qui achèvent de neutraliser la particule. La différence de potentiel entre la surface de la particule et le point de neutralité est la potentielle électrocinétique Zéta. Si le potentiel Zéta élevé, est les particules se repoussent car les forces de répulsion prédominent, il n'y a pas de floculat.

Exemple : suspension de sous nitrate de bismuth additionnée de phosphate monopotassique (agent floculant).

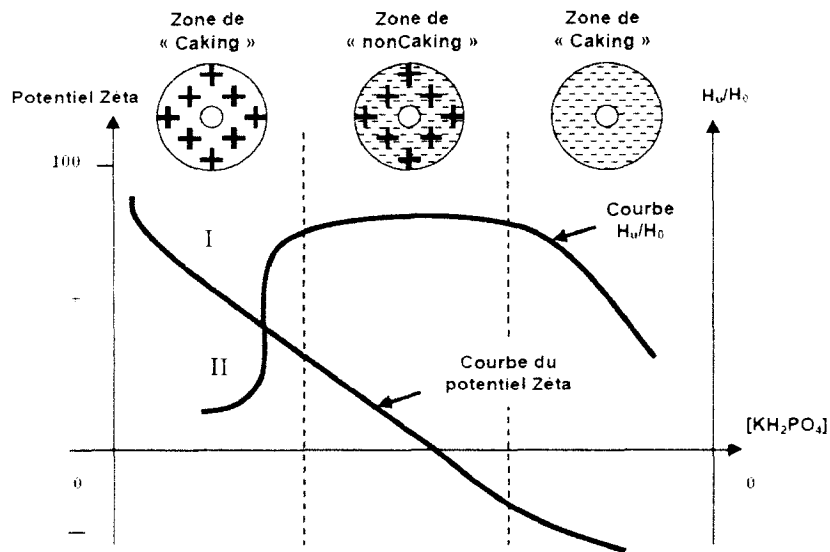
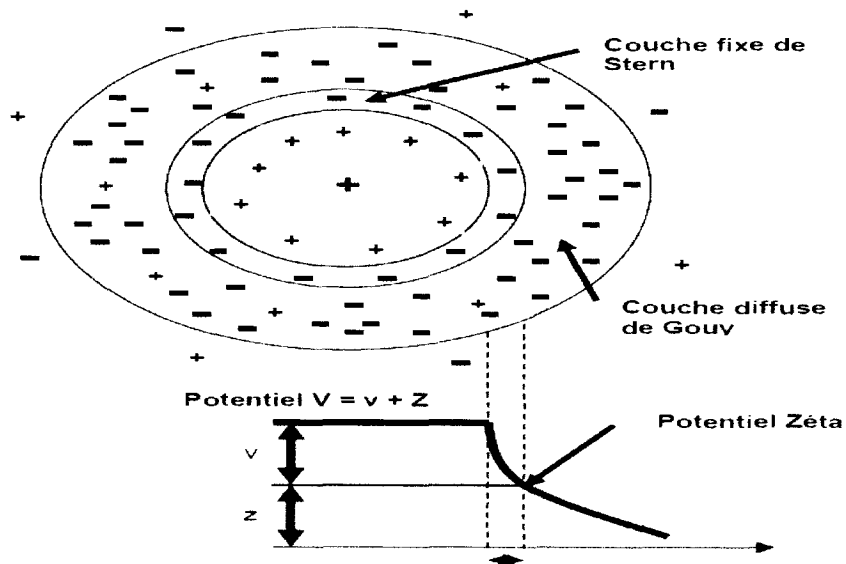
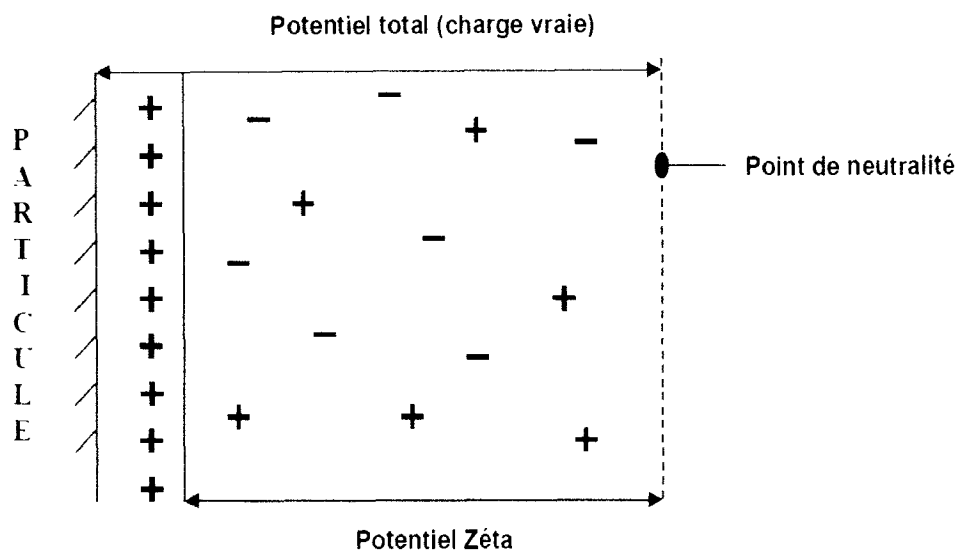


Fig.18. Influence de l'addition d'un agent flocculant sur une suspension de sous nitrate de bismuth



Epaisseur de la
Couche de Stern

Fig.19. Représentation schématique de l'environnement d'une particule chargée et explication du potentiel zéta



Initialement, les particules ont un potentiel Zéta positif élevé et se repoussent : la suspension présente un phénomène de caking.

L'addition de KH_2PO_4 provoque d'abord une neutralisation de la charge des particules. Le potentiel Zéta diminuera, les forces de répulsion diminueront, les particules flocculent (zone de non caking).

Au-delà d'une certaine concentration en phosphate monopotassique, les particules se chargent négativement, le potentiel Zéta et les forces de répulsion augmentent : le phénomène de caking réapparaît. La connaissance du potentiel Zéta permet de fabriquer plus sûrement des suspensions à sédiment flocculé (peu utilisé au niveau industriel).

II.2.7. Formation et fabrication des suspensions [2 ; 50]

II.2.7.1. Formation des suspensions

Pour la formation, deux méthodes essentiellement :

La méthode de Martin : Elle consiste à ajouter à la suspension un agent flocculant de charge opposée à celle des particules dispersées. L'addition de ce flocculant entraîne une diminution des forces de répulsion et les particules peuvent contracter certaines liaisons permettant d'aboutir à un sédiment flocculé.

La méthode de Samyn : Elle repose essentiellement sur la loi de Stokes et sur des considérations rhéologiques : faible taille des particules, différence de densité réduite, viscosité du milieu augmentée.

II.2.7.2. Fabrication des suspensions

Deux possibilités de fabrication :

a. Par voie chimique

La division se fait par précipitation du solide en fines particules au sein d'un liquide.

On distingue trois méthodes principales de précipitation :

- ❖ La précipitation du principe actif par addition d'eau à partir de sa solution dans un solvant organique.
- ❖ La précipitation par modification du pH de la solution aqueuse (ex : préparation des insulines retard).
- ❖ La synthèse dans le milieu :

Exemple : obtention de $Mg(OH)_2$ par réaction $Mg(SO_4)$ avec NaOH à chaud.

Toutes les réactions de précipitation de la chimie sont utilisables mais, pour avoir des particules de finesse et de forme cristalline déterminées, il faut opérer dans des conditions rigoureusement définies de concentration, d'agitation et de température.

b. Par voie physique

A l'officine, une suspension peut être réalisée au mortier.

Dans le cas le plus général, on a recours :

- **Soit au microbroyage en milieu liquide** à l'aide de broyeurs à boulets ou à billes de verre dans lesquels sont mis ensemble le produit solide à disperser, le liquide de suspension et les billes ou boulets.

Pour mener à bien une telle opération, il faut tenir compte de plusieurs facteurs : dimensions des jarres, diamètre des billes, quantité de billes, quantité de produit solide, quantité de liquide, densité des différents éléments, vitesse de rotation et durée de l'opération. Dans chaque cas, il faut déterminer tous ces paramètres avec précision pour avoir une ténuité déterminée, toujours identique d'une fabrication à l'autre ;

- **Soit au microbroyage à sec** : en utilisant les microniseurs à air comprimé. La taille des particules serait moins régulière et fortement électrisées, ce qui complique les manipulations ultérieures. Ce procédé est préféré pour les poudres à mettre en suspension au moment de l'emploi.

Pour assurer la stabilité des suspensions, on ajoute aux deux constituants principaux des surfactifs, des agents de viscosité qui augmentent la viscosité de la phase dispersante : gommes, dérivés de la cellulose et, éventuellement, aussi des substances tampons pour éviter les variations de pH et des conservateurs : antiseptiques, antifongiques, etc.

Comme agents de viscosité, on choisit de préférence des agents de viscosité pseudoplastiques tels que des gommes ou des dérivés de la cellulose (CMC et MC) dont la viscosité diminue avec l'agitation et redevient forte dès l'arrêt de l'agitation, ce qui freine la sédimentation. Les agents de thixotropie (bentonites, cellulose microcristalline...) sont particulièrement intéressants : leur viscosité diminue par

agitation mais ne reprend que très lentement sa valeur de départ après agitation, ce qui facilite le prélèvement avec une cuillère ou une seringue. Ils peuvent être associés aux agents pseudoplastiques.

II.2.7.3. Conditionnement des suspensions

Vu l'importance de l'exactitude de la composition des suspensions durant leur préparation et leur conservation. Il est indispensable de prévoir un conditionnement adéquat, qui permettra de soustraire les suspensions aux influences néfastes du milieu extérieur et protéger le principe actif durant toute la vie du médicament. Or, toutes les formes pharmaceutiques orales liquides ont la même méthode de conditionnement. (Voir II.1.9.6.)

II.2.8. Essais des suspensions [2 ; 50]

- **Contrôle de l'homogénéité** : Il peut se faire par examen au microscope. À l'aide d'une échelle micrométrique, on mesure le diamètre des particules. On peut tracer une courbe de distribution en fonction de la taille.
- **Mesure de la viscosité** : Les appareils les plus utilisés sont : les viscosimètres à écoulement par un capillaire et les viscosimètres à mobile tournant.
- **Détermination du pH** : La valeur du pH est souvent importante pour la conservation et pour les incompatibilités. Cette détermination se fait avec des réactifs colorés ou des pH mètres.
- **Essais de stabilité** : La stabilité d'une suspension peut être appréciée dans une éprouvette graduée par l'observation à intervalles réguliers de la sédimentation.
Pour une étude comparative, on obtient des résultats beaucoup plus rapidement en soumettant les suspensions à une centrifugation.
Ceci est complété par des essais de conservation à l'étuve à différentes températures. On a des cycles de température de -10°C à $+23^{\circ}\text{C}$.
- **Dosage du PA.**
- **Potentiel zêta** : mesure de la mobilité électro phorétique dans un champ électrique.
- **Granulométrie** : permet la mesure de la taille des particules en suspension, ou plus exactement de leurs diamètres.
- **Propreté microbiologique** : ou stérilité pour les suspensions injectable.

II.3. Emulsion

II.3.1. Définition des émulsions [2]

Une émulsion est formée par un système de deux liquides non miscibles dont l'un est finement divisé en gouttelettes dans l'autre.

- La phase dispersée est encore appelée phase interne ou discontinue.
- La phase dispersante est aussi appelée phase externe ou continue.

Actuellement selon la Pharmacopée française :

- les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile (L), huile végétale ou minérale par exemple, et la phase dispersante hydrophile (H), eau par exemple, sont dites de type aqueux L/H (anciennement H/E : huile dans eau) ;
- les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile sont dites de type huileux H/L (anciennement E/H : eau dans huile) ;
- il existe aussi des émulsions dites multiples, par exemple H/L/H (anciennement E/H/E : eau dans huile dans eau).

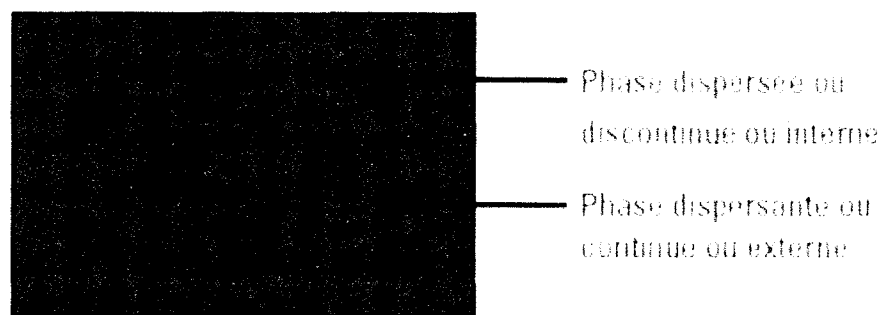


Fig.20. Emulsion : phase dispersée et phase dispersante

Les émulsions buvables sont du type L/H et sont préparées selon les méthodes décrites dans les opérations pharmaceutiques, l'agent émulsionnant pouvant être par exemple la gomme arabique, la gomme adragante, la gélose, le carrageen, la pectine, les lécithines... Comme huiles administrées ainsi, peuvent être citées : l'huile de foie de morue, l'huile de ricin et surtout les paraffines liquides. La concentration en huile est, en général, importante (40 % environ). Certaines sont fluides et sont délivrées en bouteilles, d'autres ont une consistance plus ferme et sont présentées en pots ou flacons à large ouverture. Ces préparations sont aromatisées et édulcorées ce qui rend leur administration plus agréable que celle des huiles prises en nature. Ces préparations sont additionnées en général de conservateurs, des antifongiques et des antioxydants en particulier.

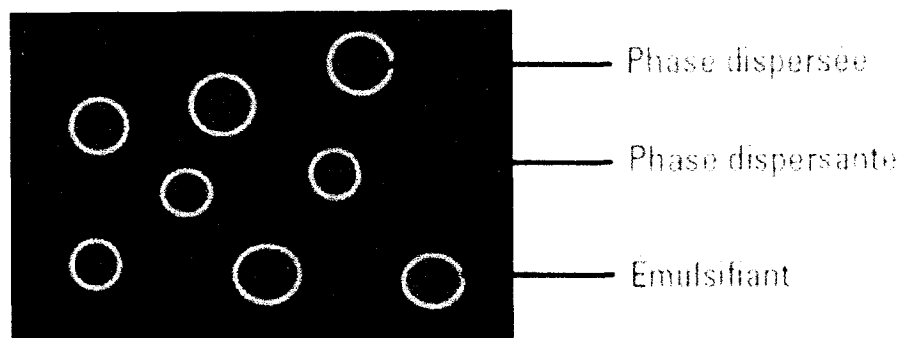


Fig.21. Représentation d'une émulsion avec émulsifiant

- **Usages des émulsions:** Il est utilisé des émulsions contenant des principes actifs, destinées à la voie orale (les gouttes buvables) ou à la voie parentérale. Les émulsions présentent l'avantage de pouvoir contenir à la fois un principe actif hydrosoluble et un principe actif liposoluble. Les émulsions, en pharmacie, sont surtout utilisées comme excipients pour pommades. En cosmétologie, leur usage est beaucoup plus développé : toutes les crèmes cosmétiques sont des émulsions.

II.3.2. Classification des émulsions [50]

Principalement, le critère de classification repose sur les natures respectives de la phase dispersante et de la phase dispersée. On distingue : les émulsions huile dans eau et les émulsions eau dans huile.

Les émulsions huile dans eau (en abréviation H/E ou L/H pour lipophile/hydrophile) sont des émulsions dans lesquelles la phase dispersée est constituée par un liquide apolaire ou peu polaire et dans lesquelles la phase dispersante est un liquide très polaire tel que l'eau.

Les émulsions eau dans huile (E/H ou H/L) sont des émulsions dans lesquelles la phase dispersée est constituée par un liquide très polaire tel que l'eau et dans lesquelles la phase dispersante est constituée par un liquide apolaire ou peu polaire tel que l'huile.

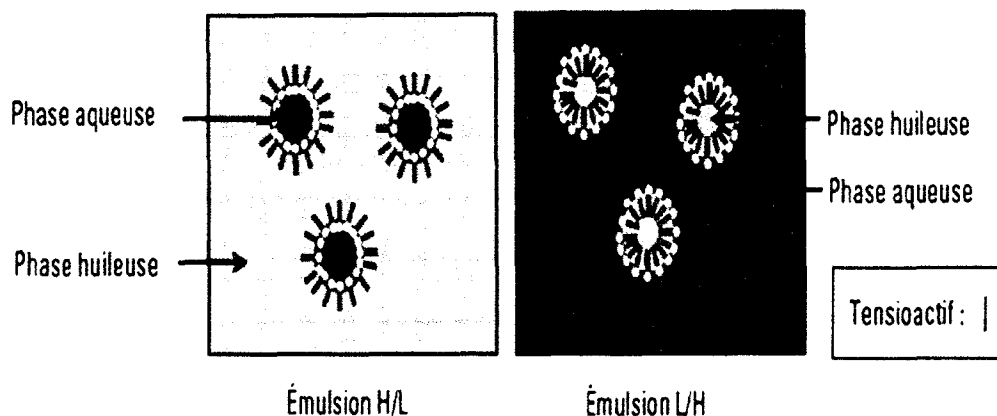


Fig.22. Les 2 types d'émulsions simples

On peut aussi classer les émulsions en :

- **Emulsoïdes** : Emulsions dont la phase dispersante est liquide, dont la taille des particules est très fine (moins de $0,5\mu\text{m}$) et qui, de ce fait ne peuvent être résolues au microscope avec un grossissement égal à 500.
- **Emulsions vraies** : Emulsions dont la phase dispersante est liquide mais dont la taille des particules est plus importante (supérieure à $0,5\mu\text{m}$).
- **Emulsions de consistance semi solide** : Emulsions dans lesquelles la phase dispersante est plus ou moins rigide. Ces émulsions sont utilisées pour fabriquer certaines crèmes et certaines pommades.
- **Emulsions multiples** : Appelées aussi émulsions d'émulsions connaissent un développement en recherche essentiellement dans l'incorporation protégée de substances actives en thérapeutique et en cosmétologie et la prolongation de leur libération.

Ce sont des émulsions dans lesquelles la phase dispersée renferme une autre phase dispersée. Ainsi, une émulsion E/H/E ou H/L/H est un système dans lequel des globules d'eau sont dispersés dans des globules d'huile, ces derniers étant eux-mêmes dispersés dans une phase aqueuse.

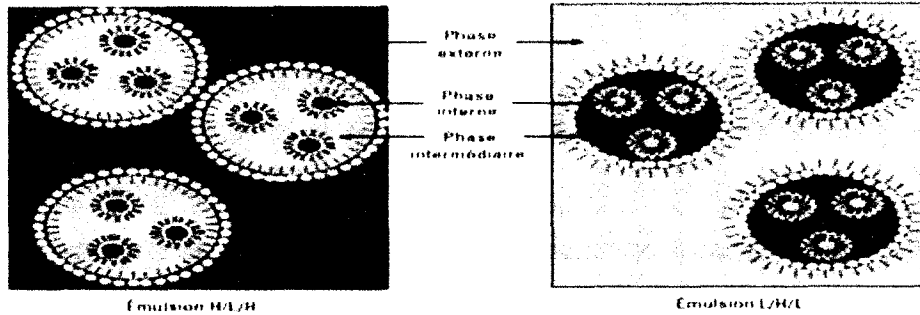


Fig. 23. Émulsions multiple

II.3.3. Instabilités des émulsions [2 ; 50]

Les émulsions sont des préparations thermodynamiquement instables. Lorsqu'un mélange d'eau et d'huile est agité, des globules de l'une sont dispersés dans l'autre, le Temps de l'agitation. Au repos, les deux liquides se reconstituent pour se séparer. Cette instabilité peut se manifester sous quatre formes principales : le crémage (ou la sédimentation), la floculation, la coalescence et l'inversion de phase.

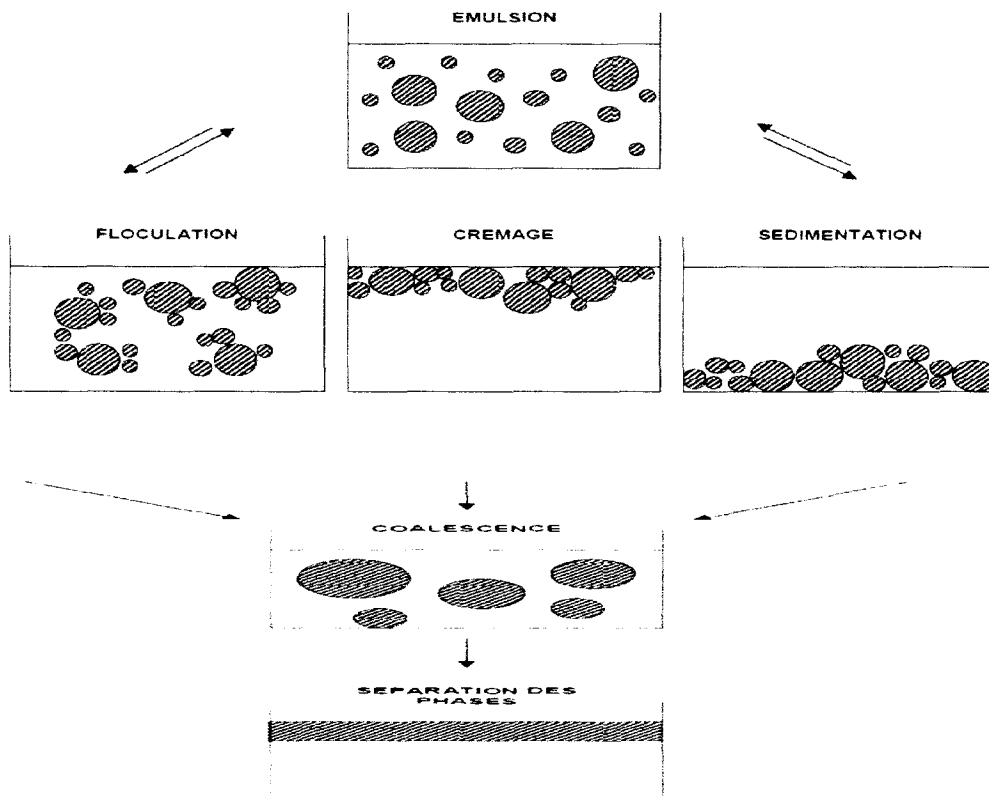


Fig. 24. Les principales formes d'instabilité des émulsions (C. KEBAILI)

II.3.3.1. Crémage (ou sédimentation)

Le crémage est une instabilité qui correspond au déplacement vertical des particules de la phase dispersée sous l'influence de la gravité. Dans le cas des émulsions, ce déplacement se fait généralement vers le haut (crémage proprement dit). Lorsque les particules de la phase dispersée se rassemblent à la partie inférieure, ce phénomène est appelé sédimentation.

La vitesse de crémage ou de sédimentation d'une particule sphérique au sein d'un liquide newtonien est régie par la loi de Stokes :

$$V = (2R^2 (d_1 - d_2)g)/9n$$

V : vitesse de sédimentation ou de crémage

r : rayon de la particule

d1 : densité de la particule

d2 : densité de la phase dispersante

g : accélération de la pesanteur

n : viscosité de la phase dispersante

D'après la loi de Stokes, on peut diminuer l'importance du crémage en augmentant la viscosité de la phase dispersante, en diminuant la taille des globules dispersés et en réduisant la différence de densité entre les deux phases.

Le crémage est une forme d'instabilité des émulsions facilement réversible par une agitation suffisante.

II.3.3.2. Flocculation et coalescence

Ce sont deux formes d'instabilité des émulsions liées à la présence à la surface des globules d'une part, d'un film interfacial et, d'autre part, de charges électriques.

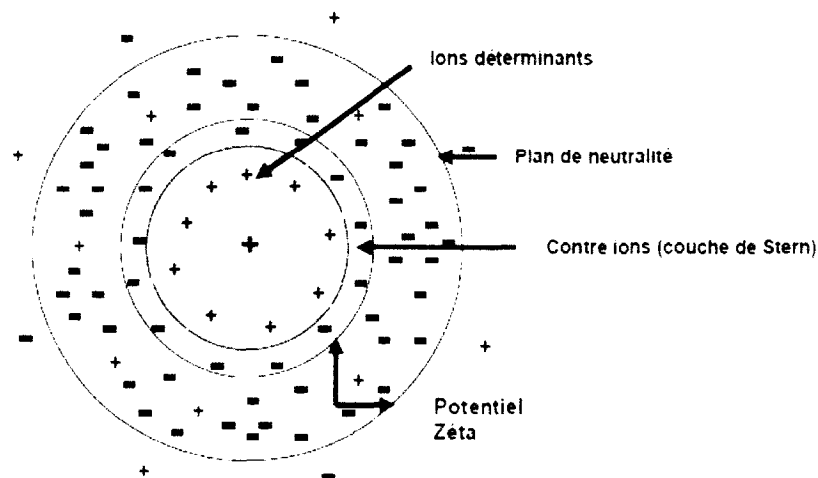
Le film interfacial existe à l'interface entre deux liquides. Son rôle est de maintenir à l'intérieur de chaque liquide ses globules et donc de s'opposer à leur dispersion dans l'autre liquide. Cette difficulté est contournée par l'addition d'un émulsionnant qui est un surfactif (agent tensioactif) dont les molécules vont s'adsorber à la surface des globules dispersés pour empêcher qu'ils ne fusionnent. Le film de surfactif permet de diminuer la tension interfaciale (résultante des tensions superficielles des deux liquides) et favorise donc l'émulsification puis la stabilité de l'émulsion.



Fig.25. Film interfacial d'une émulsion H/E

La répartition des charges électriques à la surface des particules (quelle que soit l'origine de ces charges) se fait conformément à la théorie proposée par Stern. Si on prend l'exemple d'une particule positive :

- Cette particule est d'abord entourée par une couche d'ions dits déterminants donnant sa charge globale à la particule et constituant ce que l'on appelle un potentiel de surface.
- La particule est entourée ensuite par une première couche de contre ions, de signe opposé aux ions déterminants. Cette première couche de contre ions ou couche de Stern est fortement fixée à la particule et se déplace, en toute occasion, avec elle. Le potentiel de cette couche est appelé potentiel de Stern.
- La particule est entourée ensuite d'une deuxième couche de contre ions dont la concentration diminue progressivement jusqu'au point de neutralité. La deuxième couche de contre ions est appelée couche diffuse et le potentiel de cette région potentiel Zéta. Si le potentiel zéta augmente (est élevé), les particules se repoussent ; s'il diminue, les globules floclent.



• La floculation :

C'est une forme d'instabilité qui correspond à la formation, au sein de l'émulsion, d'agrégats constitués par l'association d'un nombre plus ou moins grand de particules de la phase dispersée. Au cours de la floculation, les particules s'assemblent donc sous forme de flocons mais chacune d'entre elles conserve son individualité.

La vitesse de floculation dépend de la valeur des forces de répulsion qui s'exercent entre les particules, qui la ralentissent et de la valeur des forces d'attraction (de type Van Der Waals) qui existent aussi et qui l'accélèrent.

La loi qui régit la vitesse de floculation dans une émulsion est la loi de Smoluchowsky, qui s'écrit :

$$1/n = a t + 1/n_0$$

n : nombre de particules ou d'agrégats au temps t

n₀ : nombre de particules au temps 0

a : coefficient qui dépend, entre autres, de l'agitation thermique, des forces de répulsion et des dimensions des particules. Contrairement au crémage, la floculation n'est pas toujours facilement réversible.

• **Coalescence** : Forme d'instabilité qui correspond à la fusion complète de plusieurs globules préalablement floculés qui finissent par perdre leur individualité pour donner un seul et même globule. Contrairement au crémage et à la floculation, la coalescence est une forme d'instabilité toujours irréversible.

À la limite, le phénomène de coalescence se traduit par la séparation complète de deux phases (l'émulsion se sépare en deux couches).

II.3.3.3. Inversion de phase

Forme d'instabilité qui se traduit par un brusque changement du sens de l'émulsion (une émulsion L/H devient H/L et, inversement, une émulsion H/L devient L/H). L'inversion de phase peut être provoquée par :

- Un changement de proportion des deux phases. Lorsque l'huile est ajoutée à une émulsion H/E, il se produit généralement, à partir d'une certaine concentration en huile inversion de phase et formation d'une émulsion E/H.
- Une augmentation de la température : une émulsion H/E soumise à une augmentation de température, pour une certaine valeur de celle-ci appelée température d'inversion de phase (TIP), peut devenir une émulsion E/H.
- La nature, la concentration et le HLB des surfactifs utilisés ainsi que la nature de la phase huileuse.

Le mécanisme de l'inversion de phase est schématisé ci dessous en prenant comme exemple l'inversion d'une émulsion H/E.

Dans un premier temps, les globules d'huile floculent et emprisonnent une certaine quantité d'eau à l'intérieur d'un film interfacial.

Dans un second temps, les globules d'huile subissent le phénomène de la coalescence et l'huile devient la phase continue.

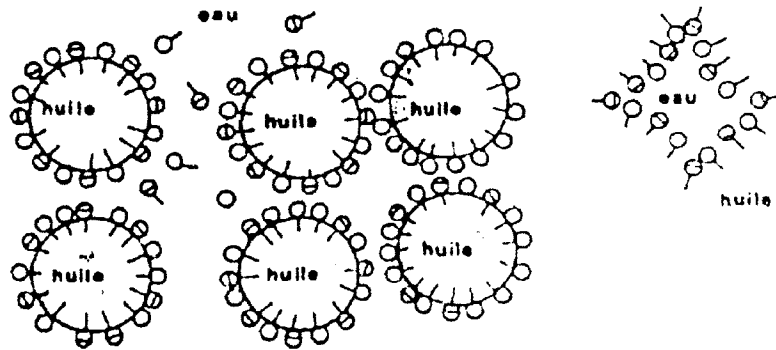


Fig.26. Le mécanisme d'inversion de phase

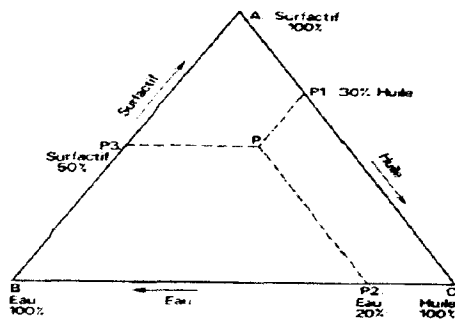
II.3.4. Procède de fabrication des émulsions [2 ; 50]

• **Matériel et préparation des émulsions**

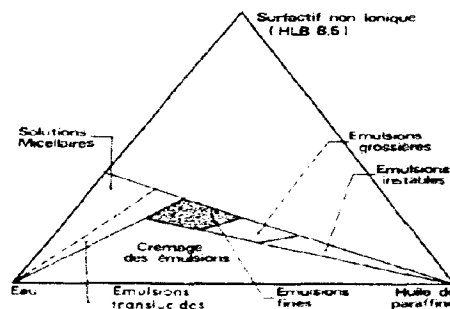
Les émulsions sont préparées par mélange intime des deux phases dans lesquelles on a dissous au préalable les autres constituants : principes actifs, aromatisants, colorants, etc. et aussi les émulsifiants.

On peut faire appel aux diagrammes ternaires pour la formulation des émulsions. Ce sont des triangles équilatéraux, les sommets correspondant à l'huile, l'eau et au surfactif. On détermine, par tâtonnements, la zone des émulsions stables pour des valeurs de chaque constituant.

L'agitation mécanique pour l'obtention de l'émulsion est assurée par un agitateur à hélice ou à turbine à une vitesse adéquate. Quelquefois, cette opération est suivie d'un passage de l'émulsion obtenue dans un homogénéisateur à filières qui réduit et homogénéise la taille des globules.



**Proportions des 3 constituants
Pour chaque point d'un
diagramme ternaire**



**Proportions des 3 constituants pour
chaque point d'un diagramme ternaire
Diagramme ternaire : zones des
Emulsions [2]**

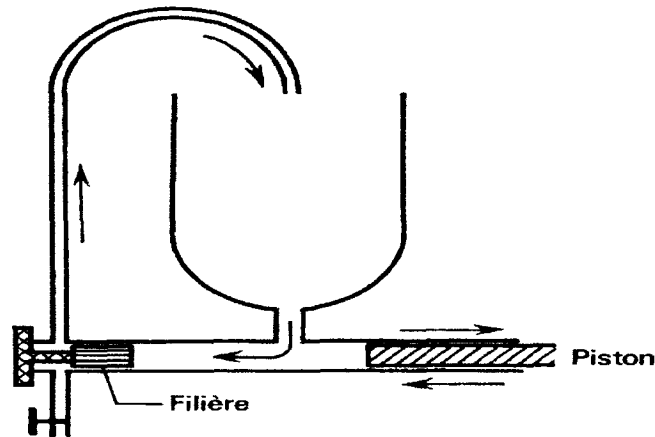


Fig.27. Homogénéisateur à filière [2]

II.3.5. Préparation des émulsions [2 ; 50]

II.3.5.1. Matières premières

Il y a, dans la constitution d'une émulsion, une huile, de l'eau et un émulsionnant ou un mélange d'émulsionnants. L'huile est une huile minérale ou végétale, l'eau est de l'eau déminéralisée.

II.3.5.2. Surfactifs

- Encore appelés agents tensioactifs ou agents de surface, ce sont des substances naturelles ou synthétiques qui :
 - sont des substances amphiphiles c'est-à-dire des corps dont la molécule est formée de deux parties : une partie hydrophile et une partie lipophile,
 - sont des produits qui, grâce à leur structure amphiphile ont la propriété de s'adsorber aux différentes interfaces gaz – liquide, liquide – liquide, ou solide – liquide,
 - sont, selon leur hydrophilie, des produits tensioactifs, mouillants, détergents, moussants, solubilisants, émulsionnants, bactériostatiques, etc...

Les surfactifs sont généralement classés d'après leur mode d'ionisation dans l'eau. Il est classique de distinguer :

- **Les surfactifs anioniques** : surfactifs qui s'ionisent dans l'eau et dont l'ion de plus grande dimension, qui est la partie active, est constitué par l'anion.
- **Les surfactifs cationiques** : surfactifs qui s'ionisent dans l'eau et dont l'ion de plus grande dimension, qui est la partie active, est constitué par un cation.
- **Les surfactifs non ioniques** : surfactifs qui ne s'ionisent pas dans l'eau ; ils sont les plus employés dans le domaine des émulsions.

- **Les surfactifs amphotères** : encore appelés ampholytes, ce sont des produits qui renferment à la fois des groupements acides et des groupements basiques et qui, suivant le pH du milieu dans lequel ils se trouvent, se comportent soit comme des surfactifs anioniques soit comme des surfactifs cationiques.

Certains polymères comme les gommes et des dérivés de la cellulose peuvent être utilisés pour augmenter la viscosité de la phase dispersante.

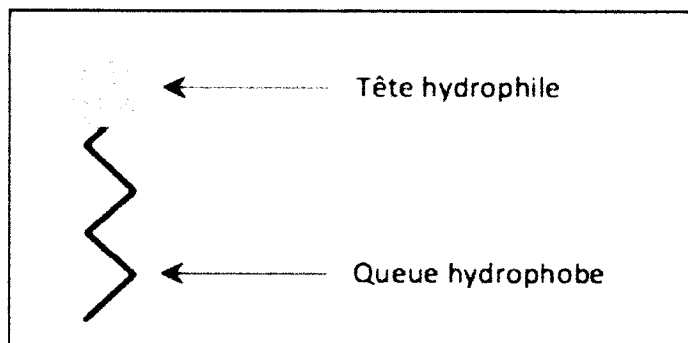


Fig.28. Schémas des surfactifs (tensioactifs)

II.3.5.3. Notion de HLB

Le HLB ou Balance Hydrophile Lipophile est une valeur caractéristique des surfactifs qui peut être soit calculée soit déterminée par voie expérimentale et qui est censée représenter l'importance de la partie hydrophile par rapport à la partie lipophile. Selon la classification de Griffin, les surfactifs de HLB élevé (HLB supérieur à 10, environ 8 à 18) sont des surfactifs à tendance hydrophile (c'est-à-dire qu'ils orientent vers une émulsion L/H) alors que les surfactifs de HLB plus faible (3 à 6) sont des surfactifs à tendance lipophile (Ils orientent vers une émulsion H/L). Lorsque dans la formulation d'une émulsion, on utilise le mélange de deux surfactifs (un hydrophile et l'autre lipophile) le nouvel HLB résulte des valeurs des proportions de l'un et de l'autre selon une règle d'additivité.

Le HLB critique est une notion caractéristique de l'huile. C'est la valeur que doit posséder le HLB du surfactif ou du mélange de surfactifs pour obtenir une émulsion stable avec cette huile. Par exemple, l'huile de vaseline a un HLB critique de 8,5, cela veut dire que le surfactif utilisé dans la préparation ou le mélange des deux surfactifs doit avoir un HLB de 8,5.

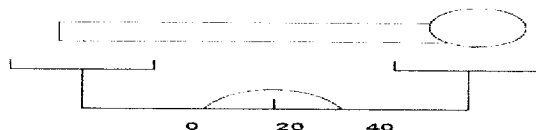


Fig.29. Notion de HLB

II.3.5.4. Préparation proprement dite [50]

Formule type d'une émulsion :

Huile.....	20%
Surfactif 1	}.....5%
Surfactif 2	
Eau déminéralisée.....	qsp.....100%

Les deux surfactifs sont introduits soit dans la phase hydrophile, soit dans la phase lipophile, soit chacun dans la phase où il est le plus soluble. Les phases aqueuse et huileuse sont ensuite portées séparément à la température de 70°C et sont dispersées l'une dans l'autre par agitation mécanique.

Cette dernière est poursuivie jusqu'à complet refroidissement. L'émulsion stable obtenue se présente comme un liquide blanc à reflets bleutés. (Annexe 3)

II.3.5.5. Conditionnement des émulsions

Or, toutes les formes pharmaceutiques orales liquides ont la même méthode de conditionnement. (Voir II.1.9.6.)

II.3.6. Contrôle des émulsions [2 ; 50]

Plusieurs critères d'appréciation peuvent être employés :

- **Examen macroscopique** : homogénéité.

Il peut se faire par examen au microscope. • l'aide d'une échelle micrométrique, on mesure le diamètre des globules. On peut tracer une courbe de distribution en fonction de la taille. La pharmacopée recommande d'utiliser un cytomètre et d'examiner au moins 300 globules.

- **Examen microscopique** : analyse granulométrique des émulsions qui correspond à la taille des gouttelettes de la phase dispersée.

- **Détermination du sens des émulsions** : plusieurs méthodes :

- **Méthode par dilution** : une émulsion L/H se dilue plus facilement dans l'eau que dans l'huile.

- **Méthode des colorants** : si on ajoute à une émulsion un colorant hydrosoluble ou un colorant liposoluble, dans une émulsion L/H, c'est le colorant hydrosoluble qui diffuse le plus rapidement.

- **Mesure de la conductivité électrique des émulsions** : une émulsion L/H a une conductivité élevée tandis qu'une émulsion H/L présente une très faible conductivité.

- **Détermination de la viscosité de l'émulsion** : étude rhéologique.

Pour l'étude de la viscosité des émulsions pharmaceutiques les appareils les plus utilisés sont : les viscosimètres à écoulement par un capillaire et les viscosimètres à

mobile tournant. Les rhéogrammes obtenus permettent de classer les émulsions, en fonction de leur comportement rhéologique, en diverses catégories : fluide plastique, fluide pseudoplastique, fluide dilatant... et aussi de mettre en évidence des propriétés telles que la thixotropie.

Pour les émulsions épaisses ce n'est pas la viscosité mais la dureté qui est mesurée, à l'aide de pénétromètres.

• **Essai de stabilité de l'émulsion** : La stabilité d'une émulsion peut être appréciée dans une éprouvette graduée par l'observation à intervalles réguliers de la sédimentation, du crémage, de la coalescence et de la séparation des phases.

Pour une étude comparative, on obtient des résultats beaucoup plus rapidement en soumettant les émulsions à une centrifugation.

Le contrôle de la stabilité est complété par des essais de conservation à l'étuve à différentes températures. On peut aussi faire subir des cycles de température de - 10 °C à + 25 °C.

• **Détermination du pH** : La valeur du pH est souvent importante pour la conservation et pour les incompatibilités.

Cette détermination se fait avec des réactifs colorés ou des pH-mètres soit directement sur l'émulsion, soit après agitation avec de l'eau distillée.

On peut avoir intérêt à ajouter des substances tampons pour éviter des variations de pH qui modifieraient les qualités de l'émulsion.

CHAPITRE III :
MAITRISE STATISTIQUE DES
PROCEDES (MSP)

III.1. Généralité

III.1.1. La maîtrise statistique des procédés (MSP)

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est le contrôle statistique des processus. Au travers de représentations graphiques montrant les écarts à une valeur donnée de référence, il sert à anticiper sur les mesures à prendre pour améliorer un processus de fabrication industrielle. La MSP a pour objectif une qualité accrue par l'utilisation d'outils statistiques, dans notre cas il s'agira de la capabilité, visant à une production centrée et la moins dispersée possible. [17]

III.1.2. La capabilité

La capabilité est la mesure traduisant le rapport entre la performance réelle d'une machine (ou procédé) et la performance cible. Une capabilité s'exprime par un chiffre. Elle permet de mesurer l'aptitude d'un procédé/machine à réaliser des pièces conforme aux spécifications imposées par le cahier des charges. Le fait d'utiliser un chiffre pour caractériser la capabilité est fondamental. Un chiffre ne se discute pas, il n'est pas sujet à interprétation. [17]

III.1.3. La capabilité des processus

Ce terme se rapporte au comportement normal d'un processus qui est dans un état de contrôle statistique ; c'est une série d'effets produits quand le processus n'est pas affecté par des causes extérieures. Dans une fabrication, c'est son aptitude à produire des objets semblables. Il faut que le contrôle statistique soit maintenu pendant une assez longue période de temps dans des conditions données. La capabilité du processus peut s'exprimer en pourcentage de défectueux ou avec une distribution. La "capabilité" d'un processus n'est pas la même chose que sa "performance", car une performance comprend toutes sortes de variables supplémentaires et de perturbations indésirables dans le système de causes. La capabilité est la performance naturelle après l'élimination des influences extérieures.

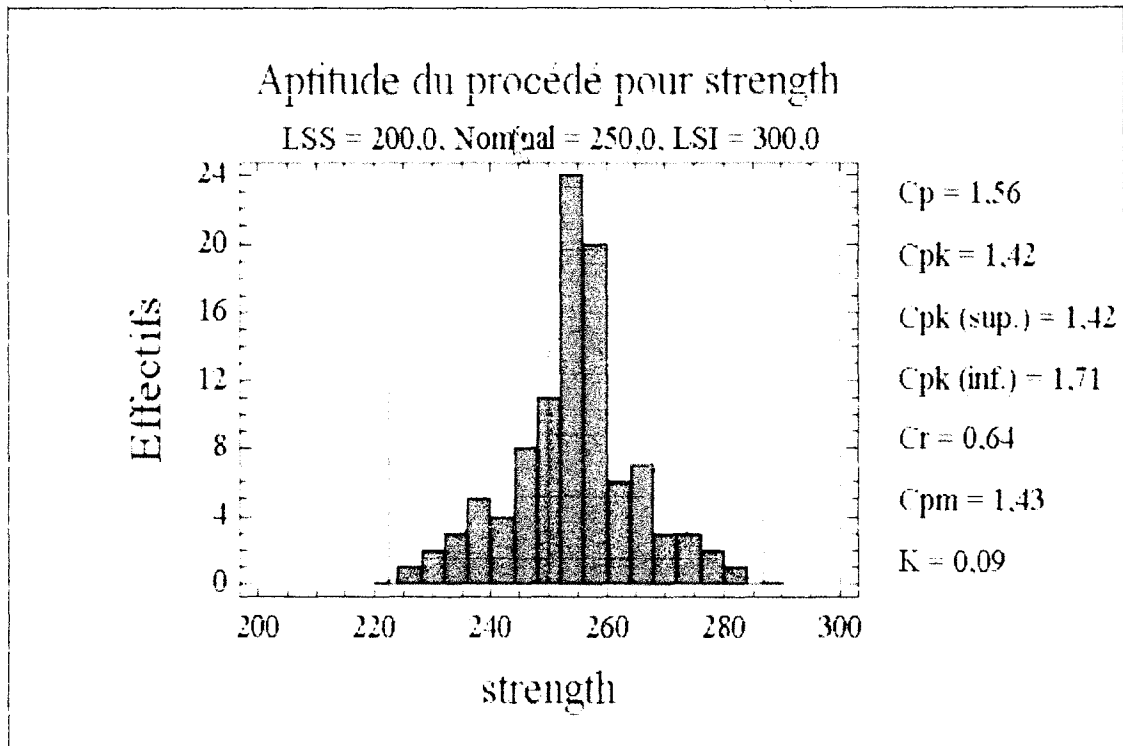
L'étude de capabilité des processus est une technique essentielle dans l'analyse des données. On peut l'utiliser pour tous les types de données obtenues à partir d'un processus de production. Toutefois, l'étude de capabilité du processus est d'abord une technique de recherche, et à ce titre elle est particulièrement importante dans tous les domaines de l'ingénierie. [17]

III.2. Rappel des bases statistiques [17]

Nous rappellerons succinctement les bases et les propriétés de la loi de Laplace-Gauss ou loi normale. Cette loi de probabilité est l'une des plus fréquemment rencontrée. Dans des nombreux cas pratique, elle sert de modèle mathématique aux distributions expérimentales.

III.2.1. Loi normale

La capabilité se calcule pour une caractéristique d'un procédé qui suit une loi normale. La loi normale est une loi de distribution continue définie par deux paramètres : la moyenne et l'écart type. Elle produit une courbe de Gauss qui répartit les valeurs des mesures de part et d'autre de la moyenne, de façon centrée et les étudiants nouveaux inscrits.



- μ : moyenne : dans le cas d'une loi normale, la moyenne est confondue avec la médiane
- IT : intervalle de tolérance, il correspond à la spécification client
- D : Dispersion
- σ : écart type

Moyenne:

$$\text{Moyenne : } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Avec **n** : nombre de mesure et **x** : la variable mesurée

III.2.2. Variabilité

La variabilité représente le domaine des variations observées d'une caractéristique donnée. Les observations peuvent être consécutives dans le temps ou réparties dans le temps. Il convient de connaître le mode de prélèvement (mesure à 100 % ou mesure par échantillonnage).

Pour le pilotage du procédé, il est souvent nécessaire de connaître les modes de réglage en séparant la variabilité en deux paramètres : la dispersion et le centrage. La variabilité représente un domaine, tandis que la dispersion représente uniquement la largeur du domaine.

La variabilité est une donnée exploitable par le fournisseur, qui peut ainsi vérifier s'il peut satisfaire une demande, en regardant ce qu'il a déjà su faire.

Les industriels parlent de **reproductibilité** ou de **répétabilité** pour évoquer la variabilité d'un procédé ou d'un processus, mais ces termes ne recouvrent normalement que l'aspect dispersion.

Il faut aussi noter que la caractéristique mesurée peut être issue d'une pièce, d'un procédé ou processus, ou être un paramètre du procédé. En principe, il peut s'agir :

- D'une caractéristique du produit susceptible d'affecter son utilisation ou prescrite par une norme ou un contrat ;
- Des paramètres du processus de fabrication liés à ces caractéristiques du produit (choix des variables selon la norme NF X 06-031).

Une façon simple d'observer la variabilité est de définir les valeurs maximales et minimales observées. Ainsi, nous pourrions dire par exemple que des angles contrôlés sont compris entre 9,20 et 10,720.

Si la spécification donne des tolérances de 90 à 110, nous pouvons dire que, pour la caractéristique concernée, la capacité est correcte. Ceci donne un résultat qualitatif. Pour passer à un résultat quantitatif, il faut utiliser des indicateurs de capacité. [47]

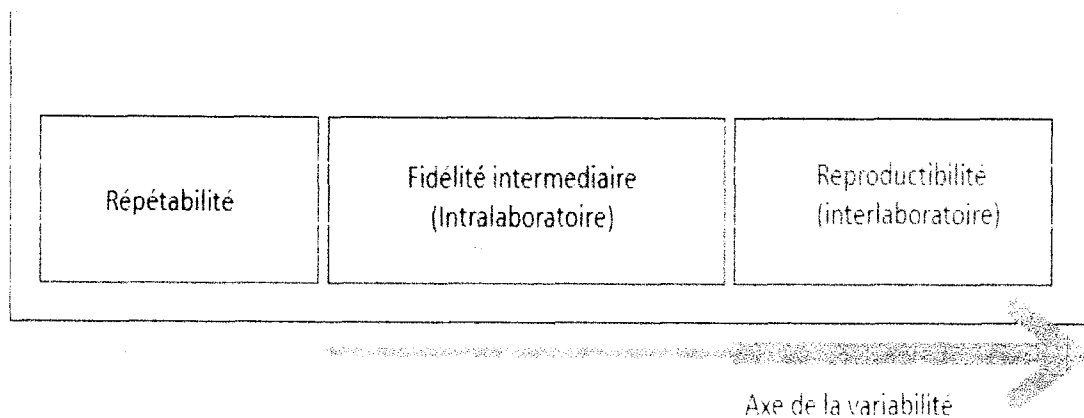


Fig.30. Composantes croissantes de la variabilité : répétabilité, fidélité intermédiaire et reproductibilité.

III.2.2.1. Centrage

Le centrage est un paramètre de la variabilité, dont il définit le milieu du domaine. Il existe trois moyens d'estimer le centrage : la médiane, le mode, la moyenne d'un ensemble de données.

Un opérateur doit toujours régler sa machine en vue d'orienter sa production vers le centre de l'intervalle de tolérance.

III.2.2.2. Dispersion

La dispersion est un paramètre de la variabilité, dont elle définit l'amplitude. Elle peut être caractérisée à partir d'une étendue, d'une variance ou d'un écart type.

Pour appréhender la notion de valeur de dispersion à partir de l'écart type, il faut utiliser une loi de distribution comme la loi de Laplace-Gauss. Dans le cas de la loi normale (Laplace-Gauss), la dispersion est égale à $6 \cdot \sigma$, ce qui correspond à un domaine de confiance de 99,73 %.

En capabilité, nous pouvons utiliser trois types de dispersion (figure 31) :

La **dispersion globale (Dg)** : dispersion observée sur toute la production, du début jusqu'à la fin ;

-La **dispersion pendant un temps donné Δt (D Δt)** : dispersion observée pendant un intervalle de temps donné Δt ;

-La **dispersion instantanée (Di)** : dispersion observée à un instant t donné.

On note que la dispersion globale est toujours supérieure à la dispersion instantanée. Ceci implique qu'il existe plusieurs types de capabilités :

-La capabilité liée au procédé pour le long terme ; on utilise **Dg** ou **D Δt** ;

-La capabilité liée à la machine pour le court terme ; on utilise **Di** ;

-La capabilité liée à la pré-série pour une durée donnée ; on utilise **D Δt** .

Dans la plupart des cas, il est impossible de procéder à la mesure sur 100 % des produits élaborés. Il faut alors réaliser un échantillonnage qui devra être représentatif de la production.

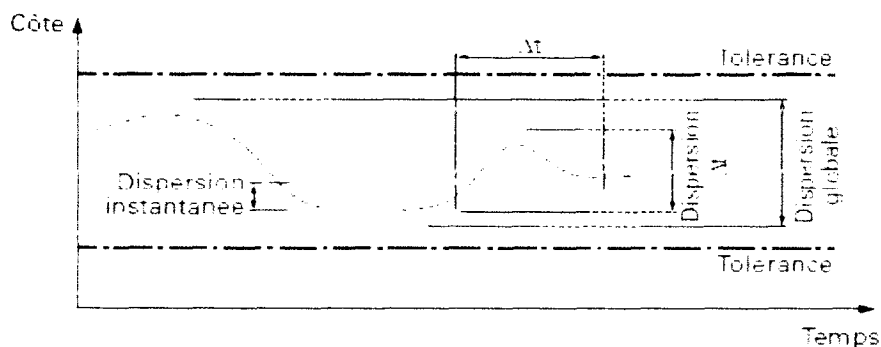


Fig.31. Schéma représentant les trois types de dispersions

Critères de dispersion [47]

- **Étendue** : L'étendue est la différence entre la valeur maximale et la valeur minimale du caractère statistique. Étendue :

$$W = x_{\max} - x_{\min}$$

- **Dispersion autour de la moyenne** : Après avoir calculé la moyenne (\bar{X}), on peut chercher à savoir de quelle façon les valeurs s'éloignent de cette moyenne. On crée alors une nouvelle série statistique: la série des écarts.

$$e_i = x_i - \bar{X}$$

- **Ecart moyen** : Le premier réflexe serait de calculer la moyenne de ces écarts. Mais les propriétés de la moyenne nous assurent que la moyenne des écarts est nulle. En effet, certains de ces écarts sont négatifs et d'autres sont positifs, la somme des écarts positifs compensant exactement la somme des écarts négatifs. Il faut donc s'abstraire du signe et calculer alors la moyenne de la valeur absolue des écarts. C'est ce que l'on appelle l'écart moyen.

$$\text{Ecart moyen} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - \bar{X}|$$

- **Variance** : L'utilisation des valeurs absolues est souvent une impasse en mathématique (parce que la fonction valeur absolue n'est pas dérivable). Pour rendre positifs les écarts, un autre outil est à notre disposition: la mise au carré. On ne va donc pas calculer la moyenne des écarts mais la moyenne des écarts au carré. C'est ce qu'on appelle la variance :

$$\text{Variance} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2$$

- **Écart type** : De par la mise au carré des écarts, l'unité de la variance est le carré de celle du caractère (si le caractère est en kg, sa moyenne est en kg mais sa variance est en kg²) d'où l'impossibilité d'additionner la moyenne et la variance. On a donc défini l'écart type noté σ . L'écart type est la racine de la variance (et donc son unité est la même que celle de la moyenne. Cela a l'air anecdotique mais la possibilité d'additionner moyenne et écart type est fondamental, en particulier pour le calcul d'intervalle de confiance.

$$\text{Ecart-type} : \sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}$$

Intervalle de confiance ou plage de normalité : Lorsque le caractère statistique a une distribution normale gaussienne, grossièrement en forme de cloche, l'écart type prend tout son sens.

- Dans l'intervalle, $[\bar{X} - \sigma ; \bar{X} + \sigma]$ on trouve 68% de la population.
 - Dans l'intervalle, $[\bar{X} - 2\sigma ; \bar{X} + 2\sigma]$ on trouve 95% de la population.
 - Dans l'intervalle, $[\bar{X} - 3\sigma ; \bar{X} + 3\sigma]$ on trouve 99,7% de la population.
- On appelle ces intervalles les plages de normalité à niveau de confiance de 68%, 95%, 99,7%.

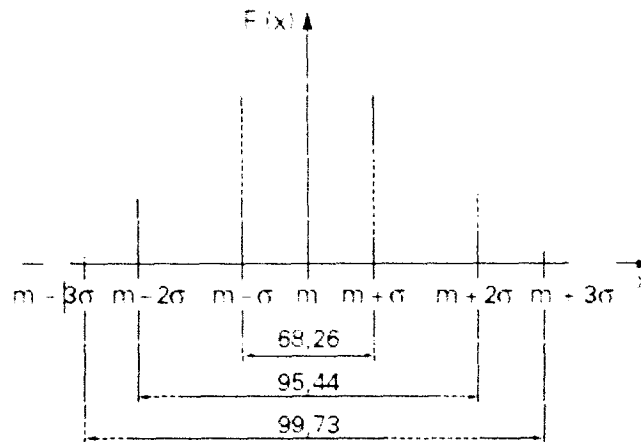


Fig.32. Schéma caractéristique de la loi de Laplace-Gauss

III.2.3. Tolérance

Il existe deux types de tolérances :

- Les tolérances bilatérales, comportant une tolérance supérieure T_s et une tolérance inférieure T_i ;
- La tolérance unilatérale inférieure ou supérieure.

Elles sont liées à des spécifications qui doivent être définies après le tolérancement dans la phase de conception.

Intervalle de tolérance : Les limites de tolérance permettent de définir l'intervalle de tolérance IT , dans le seul cas de tolérances bilatérales :

$$IT = \text{tolérance supérieure} - \text{tolérance inférieure}$$

Valeur nominale centrée : La valeur nominale centrée est également appelée « valeur cible ». Elle se situe au centre d'une tolérance bilatérale :

$$Nc = (Ts + Ti)/2$$

III. 3. Indicateurs de capabilité « procédé » [17]

Il existe deux indicateurs permettant d'observer deux choses différentes :

- Si l'on peut être capable : $C_p \geq 1$;
- Si l'on est réellement capable : $C_{pk} \geq 1$.

III. 3.1. Indicateur de capabilité « procédé simple » [Cp ou Cap]

La capabilité « potentielle » (Cp) : C'est le rapport de l'intervalle de tolérance à la largeur de la distribution de production. Cet indicateur permet de mesurer si potentiellement le processus est apte à réaliser la caractéristique pour laquelle il est mis en œuvre, moyennant un recentrage éventuel. Autrement dit, il mesure la capacité du processus (dans son ensemble) à fabriquer les pièces désirées, c'est-à-dire pour qu'elles entrent dans l'intervalle de tolérance :

$$Cap = C_p = (\text{tolérance supérieure} - \text{tolérance inférieure}) / 6 \sigma.$$

$$Cap = C_p = \text{intervalle de tolérance} / 6 \sigma$$

Pour le calcul, il faut examiner la dispersion pendant un temps donné. Si la dispersion est inférieure à l'intervalle de tolérance (soit $C_p < 1$), on aura un procédé qui ne sera pas capable. Si la dispersion est supérieure à l'intervalle de tolérance (soit $C_p > 1$), on aura un procédé qui pourrait être tout juste capable. C'est pour cela que l'on demande aujourd'hui un C_p supérieur à 1,33.

Cette condition est nécessaire mais pas suffisante. En effet, il faut aussi que la production soit centrée par rapport à l'intervalle de tolérance pour qu'il n'y ait plus de pièces hors tolérance. Pour observer ce centrage, on utilise l'indicateur de capabilité processus centré (C_{pk}).

Un processus est déclaré apte s'il démontre, pour des caractéristiques sélectionnées, qu'il est capable de produire pendant une période suffisamment longue, avec un taux théorique de non conformité inférieur aux exigences internes à l'entreprise ou contractuelles.

Les figures **33a** et **33b** montrent bien que la moyenne de la production est située dans l'intervalle de tolérance mais qu'il est nécessaire de centrer cette production pour éviter les rebuts.

Le C_p peut être utilisé pour les petites séries. On considère souvent comme condition $C_p > 1,33$ pour laisser une marge de réglage.

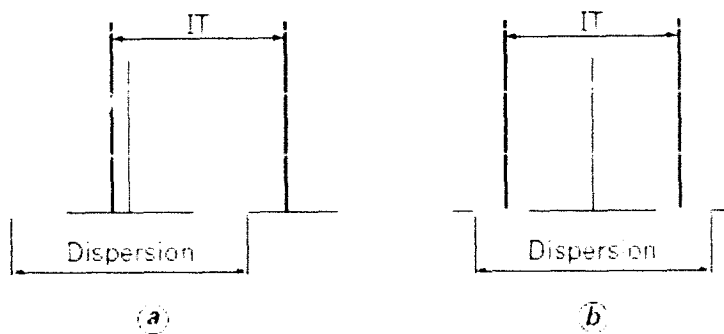


Fig.33. Un recentrage peut suffire

L'interprétation des études de capabilité est résumée dans le tableau ci-après.

IT	$C_p \leq 0,67$	$0,67 < C_p \leq 1,00$	$1,00 < C_p \leq 1,33$	$1,33 < C_p \leq 1,67$	$1,67 < C_p \leq 2,00$	$C_p > 2,00$
6σ	Très mauvaise	Mauvaise	Très moyenne	Moyenne	Bonne	Très bonne

Tableau 5 : L'interprétation des études de capabilité

Un procédé est apte ou « capable », lorsque sa dispersion ne dépasse pas 75% de l'intervalle de tolérance soit C_p supérieur à 1,33.

III. 3.2. Indicateur de capabilité « procédé centré »

La capabilité « réelle » (C_{pk}) : Le C_{pk} sert à recentrer une production en prenant en compte le dérèglement du procédé. Le C_{pk} représente donc la capabilité réelle.

Pour un réglage idéal, on a $C_p = C_{pk}$. C'est l'objectif à atteindre.

Plus le réglage est important, plus la différence entre le C_p et le C_{pk} est importante (figure 34).

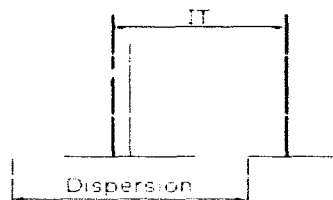


Fig.34. Le C_{pk} sert au recentrage

Le Cpk tient compte de la tolérance. Son calcul est fonction de la position de la moyenne par rapport aux deux limites de tolérances:

$$Cpk^- = (Moyenne - Tolérance inférieure) / 3 \sigma$$

$$Cpk^+ = (Tolérance supérieure - Moyenne) / 3 \sigma$$

Des exemples de cas pratiques sont regroupés dans la figure 35.

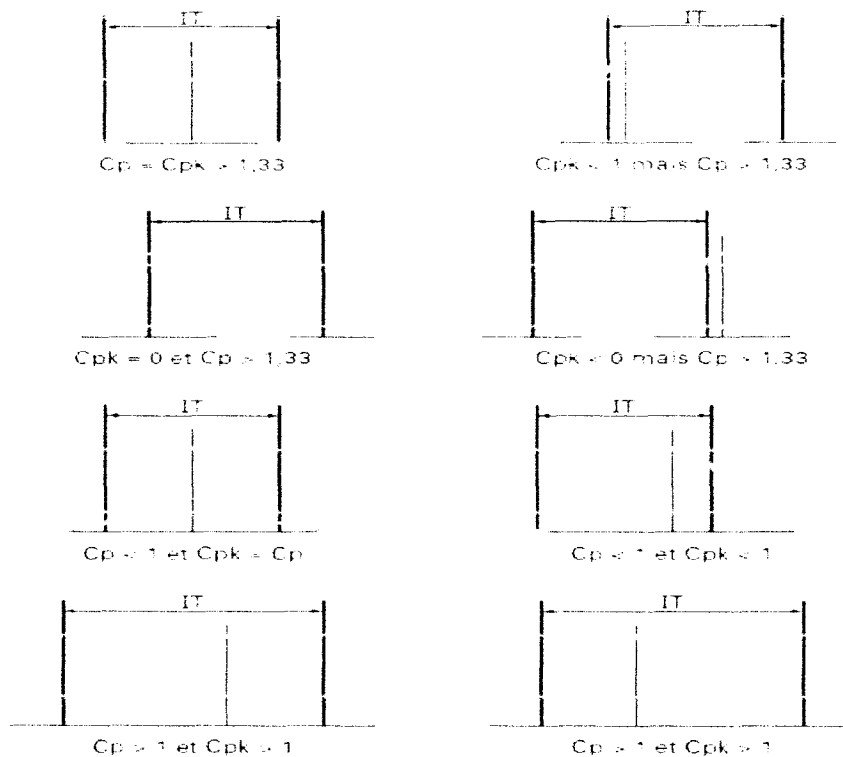


Fig.35. Cas pratiques

III.4. Application de la MSP pour la validation du processus de fabrication

L'approche de validation en place correspondait à un schéma traditionnel comportant la réalisation des trois lots de validation, puis un suivi de la production de routine grâce aux APR. La Figure 36 détaille la stratégie de validation suivie, à travers les différents documents utilisés.

Tout d'abord, afin de réaliser l'analyse de criticité et déterminer les paramètres critiques, deux types de documents peuvent être rédigés : soit un **Historique du**

Procédé de Fabrication (HPF) si l'on dispose d'un recul suffisant sur la fabrication du produit sur le site, soit un **rapport d'études** pour de nouveaux produits sur le site quand cela s'avère nécessaire. Ensuite, un **Protocole de Validation du Procédé (PVP)** de fabrication va systématiquement être rédigé. Suite à cela, la technique de fabrication de routine complétée d'un plan de prélèvement vont être mis en place. Le plan de prélèvement traduit en pratique les éléments de prélèvements et de tests demandés dans le PVP. Enfin, un **Rapport de Validation du Procédé (RVP)** va permettre de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les observations et commentaires concernant la fabrication proprement dite, les résultats et commentaires portant sur les IPC et les tests supplémentaires définis dans le PVP.

(Pour finir, un **Historique de Validation de Procédé (HVP)**) pourra être rédigé pour permettre une vision synthétique des validations successives réalisées sur un produit et des conclusions des APR successives. [9]

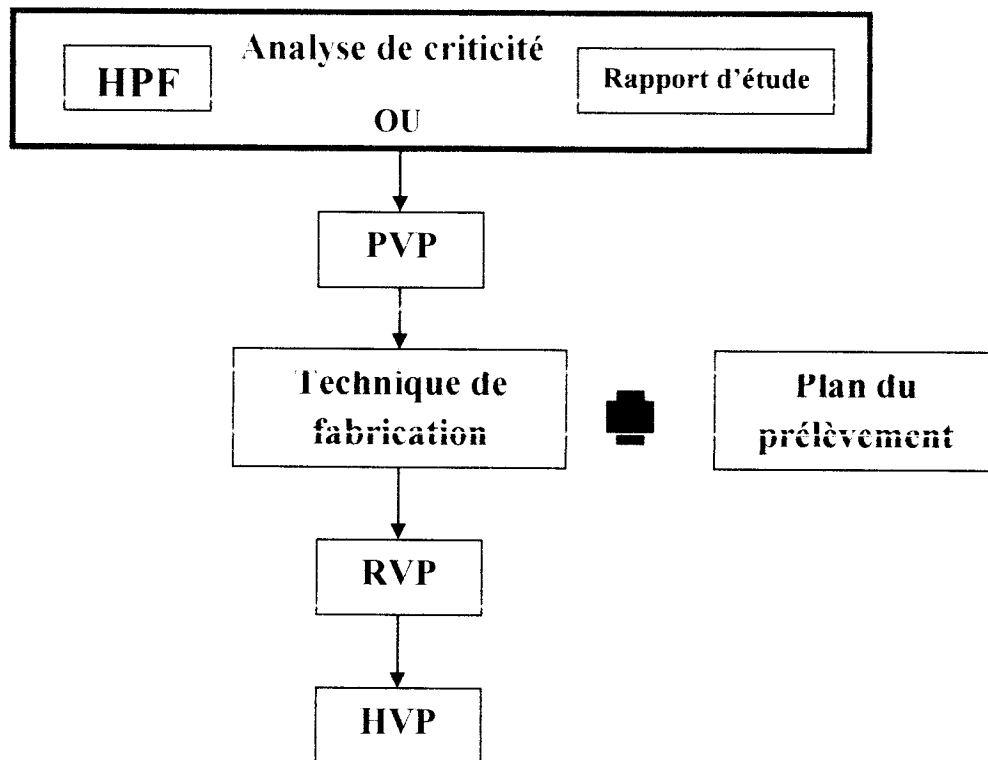


Figure 36 : Schéma représentant la succession des différents documents utilisés dans la stratégie de validation [9] (HPF : Historique du Procédé de Fabrication ; PVP : Protocole de Validation du Procédé ; RVP : Rapport de Validation du Procédé ; HVP : Historique de Validation de Procédé)

III.4.1. L'analyse de criticité [9]

Selon la nouvelle approche de validation, l'analyse de criticité fait partie intégrante de la phase de développement. Or pour les produits déjà existants sur le site, cette analyse est réalisée en début de validation.

L'analyse de criticité des paramètres procédés va se faire en deux étapes. Dans un premier temps, des paramètres influents vont être définis pour chaque couple procédé / équipement.

Cette classification va se faire par expérience, en fonction des risques connus sur ces équipements (risque lié à la taille de l'équipement, à la méthode (ex : clarification des liquides , etc.) et grâce aux connaissances déjà acquises au travers des rapports de développement, des rapports de validation existants, des conclusions des APR, etc. Etant donné que ces paramètres ont une influence sur le procédé de fabrication, ils seront suivis au cours des lots de validation.

Dans un second temps, et pour un produit donné, la détermination de la criticité se fera par l'analyse de l'impact de ces paramètres influents sur les CQA et les IPC.

À la fin de cette étape, on pourra alors dire si le paramètre influent est critique ou non, sur une base concrète et factuelle.

III.4.1.1. Détermination des paramètres influents [9]

Lors de cette étape, le travail a consisté à mettre en place les outils nécessaires afin de pouvoir déterminer les paramètres influents des procédés. Pour cela, il a été décidé de créer des « Trames Procédés » regroupant tous les paramètres de conduite existants par équipements.

III.4.1.2. Méthodologie de création

- **Lister les paramètres procédés**

Une liste exhaustive de tous les paramètres procédés de chaque équipement a été réalisée. Pour cela, différents documents ont servi de base, tels que les Rapports de Validation de Procédé (RVP), les Modes Opératoires (MO), quand ils existaient, les Techniques de Fabrication (TF), les comptes-rendus informatiques et les formulaires de création de recette pour les équipements avec supervision.

- **Définir les paramètres procédés**

Ces paramètres procédés ont été définis pour une meilleure compréhension du process. Tout d'abord, a été abordée la notion d'écriture du paramètre (cible, plage ou cible et plage) ainsi que le type de paramètre (fixe, résultant, régulé ou changement de phase). Ces termes sont définis dans le Tableau 6.

Type de paramètre	
Fixe	<p>Paramètre dont la valeur est unique et ne pouvant être modifiée.</p> <p>Exemples : Taille de grille de calibrage, Vitesse de rotation, etc.</p>
Résultant	<p>Paramètre correspondant à une mesure non régulée par une supervision, un automate ou directement par un opérateur.</p> <p>Exemples : Température d'air sortant, Valeur Wattmètre, etc.</p>
Changement de phase	<p>Paramètre qui, lorsqu'il est atteint, engendre le passage à l'étape suivante du procédé.</p> <p>Exemples : Durée d'une étape, Température produit, etc.</p>
Régulé	<p>Paramètre qui va être régulé par l'équipement ou ajusté par l'opérateur au cours de la fabrication.</p> <p>Ce type de paramètre peut être régulé autour d'une cible et à l'intérieur d'une plage, ou seulement à l'intérieur d'une plage.</p> <p>Exemples : Température d'entrée d'air, Vitesse de rotation, etc.</p>

Tableau 6 : Définition des différents types de paramètres procédés [9]

3) Définir les paramètres influents

Il a fallu déterminer pour tous les paramètres procédés relevés, quels étaient ceux qui étaient influents pour le procédé et donc qui allaient être suivis lors des lots de validation.

4) Prédéfinir la criticité et les paramètres de performance

Pour aller plus loin dans la démarche, il a été décidé de prédéfinir une criticité pour chacun des paramètres influents. Ceci permet de guider l'utilisateur sur la criticité finale des différents paramètres. En effet, avant même de prendre en compte

la criticité « produit », l'utilisateur sait déjà si le paramètre est forcément critique (ex : taille de l'ouverture des filtres de clarification) ou non critique, quel que soit le produit, ou s'il devra, en fonction de son produit, définir la criticité du couple procédé-produit.

III.4.1.3. Détermination de la criticité des paramètres influents pour chaque produit

L'analyse de criticité des paramètres influents va se faire grâce à l'analyse de risque. Elle va permettre d'identifier tous les critères participants au risque global étudié ; dans notre cas il correspond à la criticité d'un paramètre influent.

III.4.2. Le suivi statistique [9]

Jusqu'à présent, uniquement les CQA et certains paramètres procédés étaient suivis dans les APR. L'analyse se faisait par réalisation de graphique 6 sigma, par calcul des écarts-types pour les CQA et par graphique pour les paramètres. Pour un meilleur suivi, les données de l'année étudiée étaient comparées à celles de l'année précédente.

Suite aux recommandations réglementaires, il a été décidé de mettre en place un suivi statistique plus important, faisant intervenir la capabilité.

A. **L'acquisition des données** : D'une manière générale, la méthode d'acquisition et le nombre de relevés étaient déjà décrits dans des procédures ou modes opératoires. Cependant, il a été jugé judicieux de les faire apparaître dans le nouveau mode opératoire pour plus de clarté et faciliter ensuite la décision sur le mode de traitement qui allait être appliqué.

B. **Le traitement statistique des données** : Une fois les données recueillies, elles vont être traitées selon trois méthodes différentes :

- Capabilité
- Graphique 6 sigma
- Pas de traitement

Le choix du traitement des données va dépendre de plusieurs critères :

- Pour les **paramètres procédés**, l'évaluation statistique se fera en fonction :
 - du niveau de criticité ;
 - de la nature du paramètre (fixe, résultant, régulé ou changement de phase) ;
 - de l'étape de validation (Process Qualification Initial Process Verification On going Process Verification).
- Pour les **IPC**, l'évaluation statistique se fera en fonction :
 - du niveau de criticité (Critique, Non Critique, Clef) ;
 - du stade auquel est réalisé l'IPC ;
 - de l'étape de validation (Process Qualification Initial Process Verification On going Process Verification).

De plus, il ne faut pas oublier que le nombre de données recueillies va aussi être limitant dans le choix du type de traitement. En effet, dans le logiciel d'analyse statistique nouvellement installé, le traitement par capabilité n'est possible qu'à partir de dix valeurs ; en dessous le traitement se fera par graphique 6 sigma. [9]

Pour les paramètres procédés et les IPC critiques, il y aura automatiquement un traitement par capabilité dans l'étape de Continued Process Verification .

La problématique que va poser ce suivi est la remontée des données, leur compilation ainsi que leur traitement. En effet, le fait de devoir rentrer toutes les valeurs dans le logiciel va prendre du temps et l'interrogation soulevée est de savoir si les ressources nécessaires seront disponibles. [9]

III.4.2.1. Sélection des paramètres et des attributs à suivre

La FDA recommande de continuer de surveiller les paramètres et les attributs et de réaliser l'échantillonnage comme ce qui a été établi pour la phase de qualification (Process Qualification). Cependant, certains d'entre eux peuvent être ajoutés ou supprimés en fonction de l'augmentation de la connaissance concernant le procédé, et l'évaluation du niveau de risque résiduel ou l'identification de nouveaux risques. [31]

III.4.2.2. Analyse des données recueillies

Avant de commencer à observer le procédé durant la production de routine, il est recommandé de mettre en place un système de collecte, d'analyse et de stockage des données qui seront obtenues durant cette phase.

Différents types d'outils statistiques peuvent être utilisés afin d'analyser les données intra-lot et inter-lot, et de vérifier que le procédé reste sous contrôle. Les plus utilisés vont être :

- les représentations graphiques simples
- les cartes de contrôle
- les études de capabilité

Ces différents outils peuvent être utilisés en temps réel ou en décalé, après la production, en fonction de ce qui a été décidé dans le programme de suivi et selon les moyens disponibles sur le site.

1) Les représentations graphiques simples [36;12]

Afin de suivre facilement un procédé de fabrication, différentes représentations graphiques peuvent être utilisées, comme, par exemple, des histogrammes, des graphiques 6 sigma ou encore des boîtes à moustache (Tableau 7).

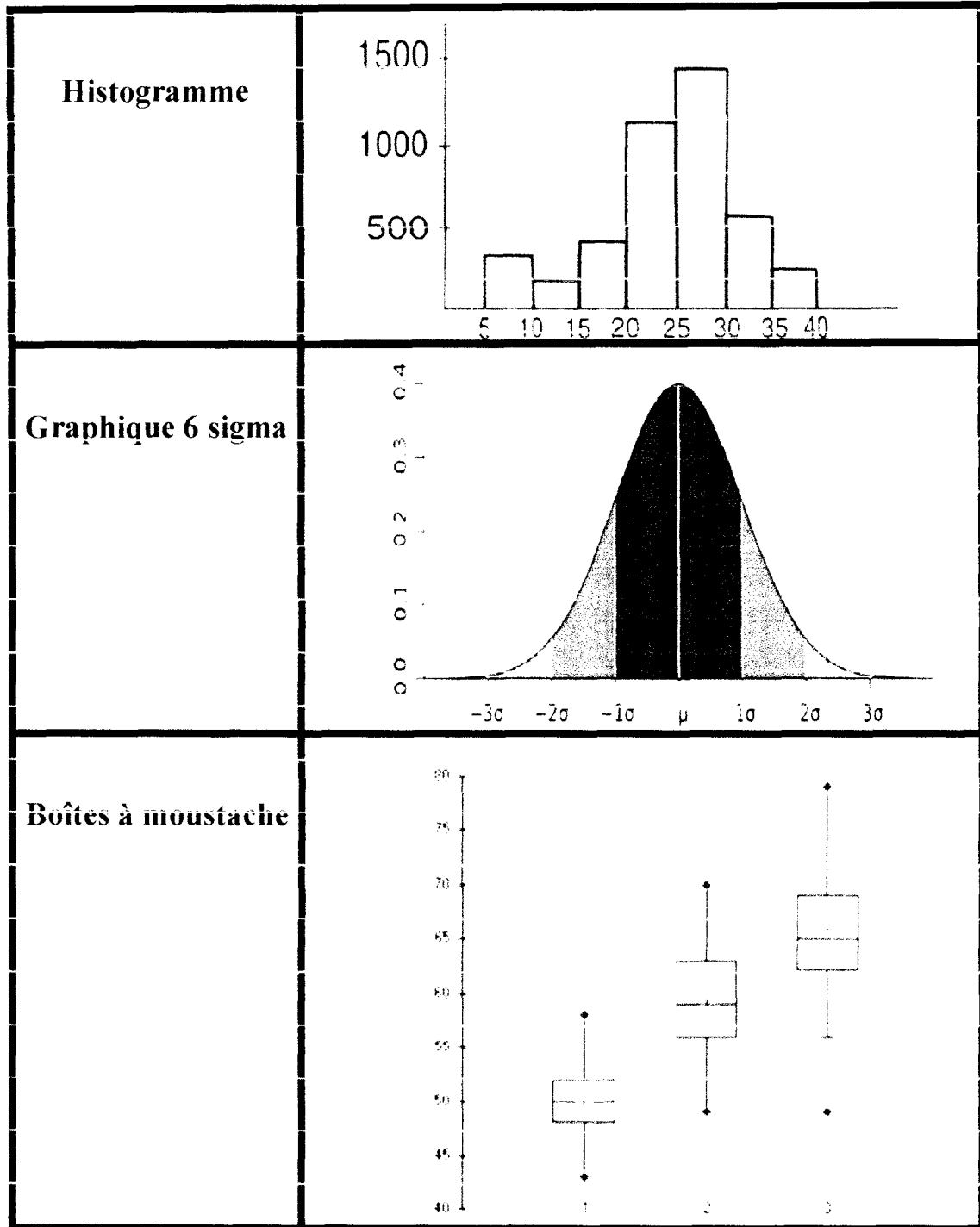


Tableau 7 : Les représentations graphiques simples [9]

2) Les cartes de contrôle [30]

Une carte de contrôle (Figure 37) est un graphique reflétant le déroulement du procédé de fabrication. Suite aux prélèvements effectués en cours de production, les résultats des analyses effectuées sur ces échantillons vont être reportés sur le graphique. Les cartes de contrôle vont donc permettre de surveiller la fabrication, en s'assurant que les attributs et paramètres contrôlés restent stables ou conformes aux spécifications, en tenant compte d'une certaine variabilité inévitable.

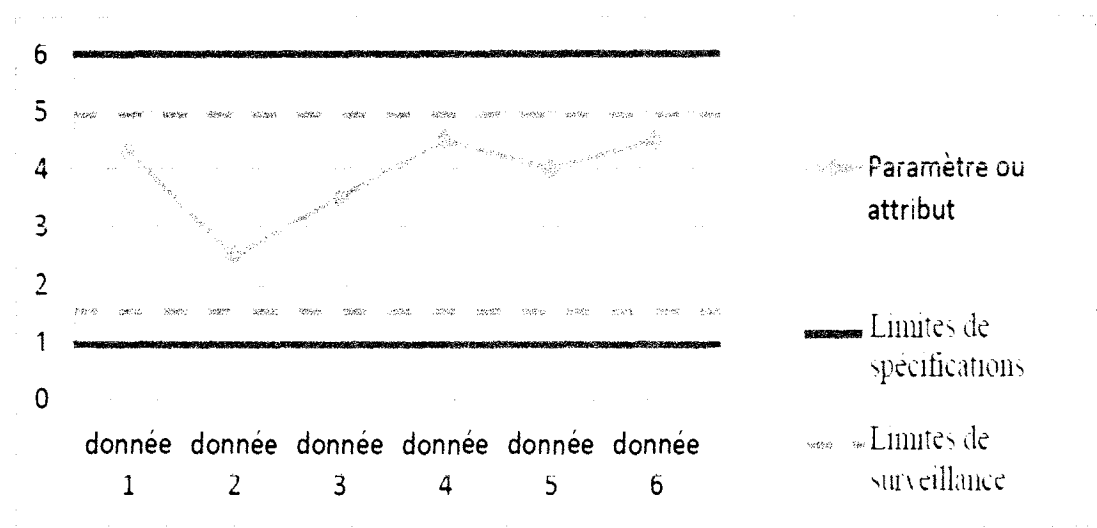


Fig.37. Exemple d'une carte de contrôle

Afin d'évaluer la performance du procédé et d'identifier ses tendances, des limites de « surveillance » peuvent être fixées signalant ainsi les variations inhabituelles d'un paramètre ou d'un attribut. En cas de dépassement d'une de ces limites, le paramètre ou l'attribut en question fera l'objet d'une surveillance renforcée car cela pourrait aboutir au non respect des spécifications pour les lots suivants. Ces limites ne doivent pas être confondues avec les limites de spécifications puisqu'une valeur en dehors des limites de surveillance n'impacte pas la libération du lot. En cas d'introduction d'un changement dans le procédé de fabrication (changement d'équipement, de matières, etc.), les valeurs des paramètres ou des attributs peuvent être modifiées. Les limites de surveillance devront alors être réévaluées afin qu'elles continuent à jouer leur rôle de sentinelles.

La réalisation de ce suivi de la variabilité du procédé permet de détecter les dérives. En effet, dès lors qu'une valeur sort des limites de spécifications, des actions correctives pourront être mises en place rapidement. Pour cela, il faudra tout d'abord identifier la ou les causes de cette variation, puis proposer et évaluer des actions correctives en fonction de leur impact sur la qualité du produit, de leur faisabilité technique, et en tenant compte du dossier réglementaire.

De plus, ce suivi pourra être utilisé pour mettre en place des améliorations et optimiser le procédé

Il existe plusieurs types de carte de contrôle :

- Carte de contrôle pour la moyenne (M) et d'étendue (R)
- Carte de contrôle pour la moyenne (M) et l'écart type (s),
- Carte de contrôle pour la médiane et l'étendue,
- Carte de contrôle pour les valeurs individuelles et l'étendue mobile,
- Carte de contrôle pour la moyenne mobile et l'étendue mobile,
- Carte de contrôle pour la somme cumulative de l'écart entre la moyenne d'un échantillon et une valeur cible.

• **Calcul des limites :** En se basant sur ce calcul statistique, on s'appuiera sur l'approche probabiliste qui fait partie de la distribution normale, de ce fait on aura :

LAS : limite d'alerte supérieure = moyenne + 2σ .

LAI : limite d'alerte inférieure = moyenne - 2σ .

LCS : limite critique supérieure = moyenne + 3σ .

LCI : limite critique inférieure = moyenne - 3σ .

On peut également rajouter, sur la les cartes de contrôle, les limites de spécifications du paramètre étudié, qui fixent l'intervalle de tolérance a ne pas dépasser et qui permettent de se rendre compte du centrage du procédé par rapport a ces limites fixes et prédéfinies.

3) Les études de capabilité [45; 51; 58]

L'étude de capabilité d'un procédé permet de déterminer si celui-ci est stable et « capable ».

Pour cela, il existe différents indices de capabilité qui vont évaluer si les données sont comprises ou non dans les limites des spécifications. Les indices les plus fréquemment utilisés sont le Cp et le Cpk.

Le Cp permet d'évaluer la variation du procédé et le Cpk évalue le centrage du procédé sur la moyenne. Il est important de prendre en compte les deux indices conjointement car ils sont complémentaires et permettent une compréhension et une analyse plus justes du procédé.

En général, les valeurs du Cp et du Cpk doivent être supérieures ou égales à 1,33 pour que la dispersion et le centrage sur la moyenne des valeurs soient acceptables. La Figure 38 illustre les différentes situations possibles entre les indices Cp et Cpk.

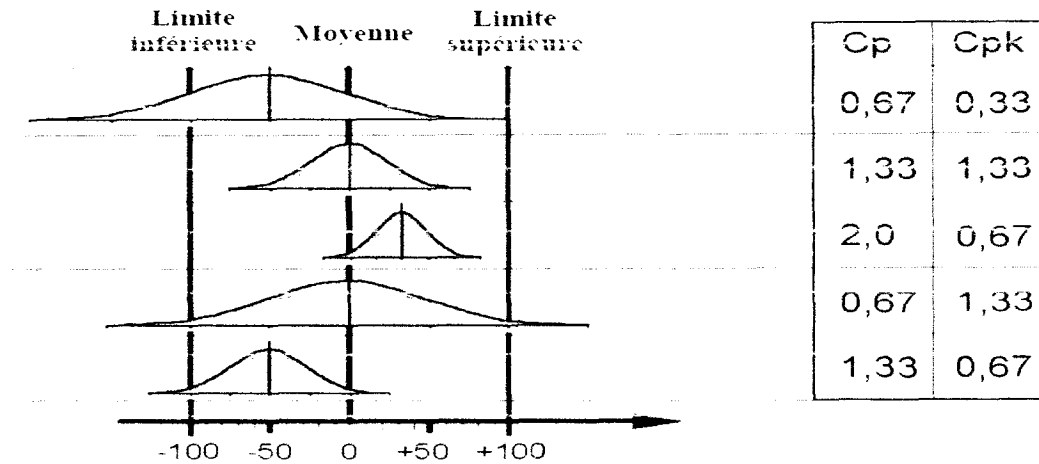


Fig.38. Représentations graphiques des différentes possibilités de combinaison entre les valeurs des indices Cp et Cpk

Ces études de capabilité vont assister les fabricants à déterminer si les limites des spécifications sont appropriées et à souligner les procédés non capables. En fonction, des résultats et des conclusions établies, les fabricants vont pouvoir mettre en place des plans d’actions pour améliorer et optimiser les procédés.

Bien que la collecte et l’analyse statistique des données permettent de détecter la majorité des variations, il peut être utile de s’intéresser à d’autres éléments tels que l’évaluation des réclamations, les rapports de déviations, les variations de rendements, les dossiers de lot, etc. [18]

Dans certains cas, les changements introduits dans le procédé, suite aux conclusions établies lors de ces différentes études, vont nécessiter de revenir à la phase de conception (ProcessDesign) ou à la phase de qualification (Process Qualification).

Un tel suivi ne peut être réalisé indéfiniment du fait de sa « lourdeur », du temps et de la main d’œuvre nécessaires au recueil et au traitement des données. Pour cela, la décision de diminuer le nombre de paramètres et d’attributs suivis pourra se faire en fonction de la « confiance » atteinte concernant le procédé, qui sera basée sur la robustesse de la stratégie de contrôle et sa capacité à gérer les sources de variation. [31]

CONCLUSION

Conclusion

L'ensemble de cette thèse montre que la validation des procédés de fabrication est une étape complexe faisant intervenir de nombreux paramètres à prendre en compte, mais surtout représente une étape très importante dans la vie d'un médicament. En effet, la maîtrise d'un procédé de fabrication est la condition sine qua non pour garantir la qualité du produit fini, la sécurité pour le patient et une maîtrise des coûts pour les industriels.

Les nouvelles directives de la FDA et de l'EMA reflètent leurs intentions de redéfinir la validation comme une pratique scientifique plutôt qu'un exercice documentaire isolé.

L'approche de Continuous Process Vérification, nouvelle alternative à l'approche traditionnelle de validation, permet d'obtenir un haut degré de confiance dans la performance du procédé de fabrication avant commercialisation du médicament. De nombreux bénéfices peuvent être réalisés avec cette approche, dont une réduction des coûts de production par une diminution des problèmes (rejets, retraits, etc.) et un traitement plus rapide des anomalies, une flexibilité réglementaire plus importante, et une implication plus grande des différents intervenants dans le processus de validation. Cependant, une telle approche implique de nombreux changements internes, que ce soit au niveau du développement, de la validation ou de la production commerciale, mais surtout, nécessite, pour sa mise en place, des investissements importants.

La réussite d'un programme de validation dépend en grande partie des informations et des connaissances du produit et du procédé obtenues lors du développement. De plus, elles constituent les bases pour établir un procédé de fabrication sous contrôle, aboutissant à la production d'un médicament possédant les qualités désirées. Afin d'atteindre un niveau de contrôle suffisant et efficace du procédé, l'équipe en charge de la validation a un rôle très important puisqu'elle devra :

- ✓ comprendre les sources de variation ;
- ✓ détecter la présence et le degré de variation ;
- ✓ comprendre l'impact des variations sur le procédé et sur les attributs du produit ;
- ✓ contrôler les variations de manière proportionnelle au risque qu'elles représentent pour le produit et le procédé.

Aujourd'hui, la réglementation a réellement évolué en faveur d'une augmentation de la fiabilité du processus de validation, et d'un accompagnement des industriels vers une méthodologie en accord avec une vision « lifecycle » de la validation et facilitant les échanges, parfois compliqués, avec les autorités réglementaires. La prochaine étape sera, peut-être, la publication d'une ligne directrice par l'ICH permettant ainsi d'harmoniser, entre les différents pays, cette étape cruciale qu'est la validation.

(Signature)
N. S. S.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.** Bonnes pratiques de fabrication, N° 2015/12 bis, 2015.
- [2] **ALAIN LE HIR, JEAN -CLAUDE CHAUMEIL, DENIS BROSSARD.** Pharmacie galénique _ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. (Abrégés de Pharmacie)-Elsevier Masson (2009) 9eme édition.
- [3] **A.DONOEL.** « Pharmacie galénique », Tome 2, édition Jamnet, 1983.
- [4] **Biopharminternational.** Determining criticality, part two: Doe and data-driven criticality.2014. [En ligne] . Disponible sur « <http://www.processdevelopmentforum.com> ».
- [5] **BUTTERELL P.** How to apply risk management in validation ? STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 2008, vol. 18, n°5, pp. 427-431.
- [6] **CHAO Allen Y., FORBES F. St. John, JOHNSON Reginald F., et al.** Prospective Process Validation . In : NASH Robert A., WACHTER Alfred H.. Pharmaceutical Process Validation . Third Edition. New York: Marcel DEKKER Inc., 2003.
- [7] **CHAUDHARY Kamyra, RANA A. C., BALA Rajni, et al.** Review: Scale up process of tablet production : A prospective discussion . International Journal of Pharmacy and Biological Sciences [en ligne]. Juillet-Septembre 2012, volume 2, issue 3, pp. 223-239.Disponible sur : <http://www.ijpbsonline.com/issue-3-2012.html> (consulté en Janvier 2014).
- [8] **CLAUDE GUICHARD.** « Élément de technologie pharmaceutique » edition médicale Flammarion, pp 393-399, 1977.
- [9] **CLEMENCE TINSSON.** Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie « Validation des procédés de fabrication : nouvelles réglementations FDA-EMA et application industrielle de la vérification en continu des procédés
- [10] **Code of Federal Regulations.2010.** 21CFR211.180 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.2010.vol 4.
- [11] **CNUCED/OMC.** Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000.Genève, 1996.
- [12] **DELERYD M.** A pragmatic view on process capability studies. International journal of production economics, 1999, vol. 58, pp. 319-330.

- [13] **DIETRICK John M., LOFTUS Bernard T.** Regulatory Basis for Process Validation . In: NASH Robert A., WACHTER Alfred H. Pharmaceutical Process Validation . Third Edition. New York : Marcel DEKKER Inc., 2003.
- [14] **EDITION LAROUSSE.** Dictionnaire Larousse. 2009.
- [15] **EMEA.** Note for guidance on process validation - (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99), Mars 2001.
- [16] **EMA.** Draft Guideline on Process Validation (EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012- Rev1), Mars 2012.
- [17] **FABRICE DESNOYER et RENALD VINCENT.** Mémento sur la notion de capabilité. Pôle d'activités « Expertise en métrologie et étalonnage » CETIM
- [18] **FDA.** Process Validation: General Principles and Practices, Guidance for Industry. Janvier 2011.
- [19] **FDA.** 21 CFR part 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals [en ligne]. 2013. Disponible sur : <http://www.fda.gov> (consulté en Décembre 2013).
- [20] **FDA.** FDA's Origin & Functions [en ligne]. Disponible sur <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/default.htm> (consulté en Décembre 2013).
- [21] **FLOCH C.** ICH Q8, Q9, Q10 update. STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 2008, vol. 18, n°5, pp. 363-369.
- [22] **GIRAULT M.J.** La validation : un outil essentiel dans la culture qualité . STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 1997, vol. 7, n°5, pp. 346-348.
- [23] **HARPREET K., GURPREET S., NIMRATA S.** Pharmaceutical process validation: a review. Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 2013, vol. 3, n°4, pp. 189-194.
- [24] **ICH.** Organisation of ICH [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html> (consulté en Décembre 2013).
- [25] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.** Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - Q2 (R1), 1994.
- [26] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.** Pharmaceutical Development - Q8 (R2) , Août 2009.

[27] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.** Final Concept Paper - Q8 : Pharmaceutical Development, Octobre 2003.

[28] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.** Quality Risk Management - Q9 , Novembre 2005.

[29] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.** Pharmaceutical Quality System - Q10 , Juin 2008.

[30] **IPEK H., ANKARA H., OZDAG H.**The application of statistical process control.Minerals Engineering, 1999, vol. 12, n°7, pp. 827-835.

[31] **ISPE.** Topic 2 - Stage 3 Process Validation: Applying Continued Process Verification,Expectations to New and Existing Products [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ispe.org>.(consulté en Février 2014).

[32] **KAUR G., RANA A.C., BALA R.** An overview : the role of process validation in pharmaceutical industry. International Research Journal of Pharmacy, 2012, vol. 3, n°1, pp. 25-27.

[33] **KATZ Paula, CAMPBELL Cliff.** FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited. Journal of GXP Compliance [en ligne]. Automne 2012, volume 16, n°4, pp. 18-29. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandto/bacco/cder/ucm334568.pdf> (consulté en Février 2014).

[34] **LAVANYA G., SUNIL M., ESWARUDU M.M.,** Analytical Method Validation: An Updated Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2013, vol. 4, n°4, pp. 1280-1286.

[35] **LAMOUILLE Jean-Luc, MURRY Bernard, POTIE Christian.** La Maîtrise statistique des procédés (SPC) Démarche et outils AFNOR Gestion, 126 pages, Paris, 1989

[36] **LEROUX H., TANU C.** Validation : maîtrise et stratégie. STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 1997, vol. 7, n°5, pp. 368-371.

[37] **LETHIELLEUX M.** Statistique descriptive.7 ème Edition. Paris : Dunod, 2013, 160 p.

[38] **Margerand J, Gillet-Goinard F.2006.** Manager la qualité pour la première fois : Conseils Pratiques. Groupe Eyrolles.2006.

- [39] **Mme Nassima TCHENAR**. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en pharmacie industrielle option production. Thème « Qualification validation d'une unité forme liquide »
- [40] **NASH ROBERTA., Introduction. In: NASH Robert A., WACHTER ALFRED H.** Pharmaceutical Process Validation. Third Edition. New York : Marcel DEKKER Inc., 2003.
- [41] **Organisation Internationale de la Normalisation (ISO)**. Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire. ISO 8402:1994. 1994.
- [42] **Organisation Internationale de la Normalisation (ISO)**. Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire. ISO 9000:2000. 2000.
- [43] **OMS**. Lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication. In: Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 34ème rapport. Série de Rapports techniques, n° 863, Annexe 6. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 1996, pp. 84-101.
- [44] **Organisation Mondiale de la Santé.1996**. Annexe 1et 6 Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Lignes Directrices Concernant la Validation des Procédés de Fabrication. Séries de Rapports Techniques n°863, 1996.
- [45] **PRASAD S., BRAMORSKI T.** Robust Process Capability Indices. Omega, Int. J. MgmtSci., 1997, vol. 26, n°3, pp. 425-435.
- [46] **Pharmtech essential insights for pharma manufacturing**. FDA's new process validation guidance; industry reaction, question and challenges 2011. [En ligne]. Disponible sur «<http://www.pharmtech.com>».
- [47] **PharmOut**. White Paper - EMA Draft Guidance: Process Validation - The changing face of validation [en ligne]. 2013. Disponible sur : <http://www.pharmout.net> (consulté en Janvier 2014).
- [48] **PILLET M.2005**. Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC). 4emeedition.2005. Université de Savoie.
- [49] **PILLET MAURICE**. Appliquer la maîtrise statistique des procédés MSP/SPC. Les Editions d'Organisation, 3^{ème} édition, 479 pages, Paris, 2003
- [50] **Pr RACHID DENINE**. Cours de pharmacie galénique. Office des publications universitaires.
- [51] **RAMAKRISHNAN B., SANDBORN P., PECHT M.** Process capability indices and product reliability. Microelectronics Reliability, 2001, vol. 41, pp. 2067-2070.

[52] **ROMAN S.** Pourquoi valider et comment valider ? . STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct.1997, vol. 7, n°5, pp. 332-338.

[53] **ROXANE L.** L'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique: Exemple d'Application des Méthodes d'Amélioration Continue pour Affiner la Traçabilité des Produits sur un Site Dépositaire Pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy. Université de Lorraine. 2013. 122p.

[54] **RAYNAUD Marianne** .thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie « validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales »

[55] **U.S. Food and Drug Administration.2011.** Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. Rockville: 2011.

[56] **VACHETTE JEAN-LUC.** Amélioration continue de la qualité, SPC.Les Editions d'Organisation, 286 pages, Paris 1990

[57] **VARSHNEY P., SHAH M., PATEL P., et al.** Different aspects involved in process validation. Innovare Journal of Sciences, 2013, vol. 1, n°2, pp. 16-19.

[58] **VANDROMME R.** La capabilité du processus.Technologie, Nov.-Déc. 2005, vol. 1, n°140, pp.28-35.

[59] **ZAIDI, A.** SPC, Concepts, méthodologie et outils Collection Technique et Documentation, Lavoisier, 425 pages, Paris, 1989.

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau I Comparaison de l'évolution de la réglementation entre l'Europe et les Etats-Unis

1er guide cGMP	1963	-
-	1971	1ère édition du Guide Orange – GMP par le PIC
-	1977	2ème édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Drug process inspections compliance programme, révision des cGMP</i>	1978	-
-	1983	3ème édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Directive General Principles on Process Validation</i>	1987	-
-	1989	Guide européen des GMP par la Communauté Européenne
Proposition d'amendements cGMP, incluant les règles de la validation	1996	-
-	2001	Directive EMEA : <i>Note for guidance on process validation</i> Guide GMP : annexe 15 Qualification et Validation
-	2010	<i>En cours</i> : révision directive EMEA de 2001
<i>Nouvelle directive Process Validation: General Principles and Practices</i>	2011	-

ANNEXES 2

PRODUIT	OPERATIONS	CONTROLES	VALIDATION
<p>I. FORMULATION</p> <pre> graph TD A[EAU PURIFIEE] --> B[MELANGE I CHAUFFAGE] C[SACCHAROSE] --> B B --> D[REFROIDISSEMENT DE LA SOLUTION DU SACCHAROSE] D --> E[MELANGE FINAL Cp] F[EXCIPIENT 1] --> E G[PA] --> E H[EXCIPIENT 2] --> E E --> I[CLARIFICATION (filtration)] I --> J[STOKAGE MELANGE FINAL] </pre>	<p>II. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (Flacon)</p> <pre> graph TD K[REPARTITION FLACON] --> L[SERTISSAGE] </pre>	<p>III. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE (Etiquette, Etui, Notice, Vignette, Carton groupage)</p> <pre> graph TD M[ETIQUETAGE] --> N[MISE EN ETUI] </pre>	
		<ul style="list-style-type: none"> -Contrôle matériels, -conformité MP, -Atmosphère, -Contrôle des pesées, -Mesure, Conformité. -Contrôle visuel de la dissolution du sucre. -Contrôle visuel de la Dissolution. -Homogénéité du mélange final, -Densité, -PH -Filtration, efficacité Limpidité, clarté -Contrôle du PH, densité, dosage du PA 	<ul style="list-style-type: none"> -TEMPERATURE DE CHAUFFAGE -VITESSE D'AGITATION -TEMPS D'AGITATION -TEMPS DE CUISSON -Le temps du stockage
		<ul style="list-style-type: none"> -Contrôle de la répartition et du volume. -Contrôle du sertissage Etanchéité des Flacons. 	<ul style="list-style-type: none"> -La cadence du remplissage
		<ul style="list-style-type: none"> Contrôle étiquetage, vignetage, étui, Contrôle du produit fini. 	

Diagramme de fabrication des sirops

ANNEXE 3

Diagramme de fabrication des émulsions

**Pesage des ingrédients de la phase huileuse
(phase lipophile)
HUILE(S) + SURFACTIF(S) LIPOPHILE**

**Pesage des ingrédients de la phase aqueuse
(phase hydrophile)
EAU + SURFACTIF(S) HYDROPHILE**

MELANGE
(dans le mélangeur)
Vitesse du mélange
Durée du mélange
Température : 70°C
Pression

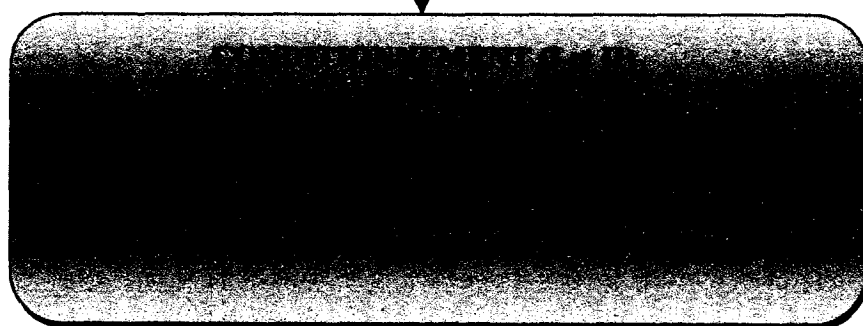
MELANGE
(dans le mélangeur)
Vitesse du mélange
Durée du mélange
Température : 70°C
Pression

**MELANGE DES PHASES
(dispersion)**

Vitesse d'émulsification
Durée d'émulsification
Température : 70°C
Pression

REFROIDISSEMENT

Vitesse
Durée
Température : 25°C
Pression



- **NEFFAD OUISSAM**

- **Yabda2012@hotmail.fr**

- **KHENOUCHE DALILA**

- **Dalila92kha@hotmail.com**

Résumé : Au sein de l'industrie pharmaceutique, le développement d'un médicament est un long processus multi-étapes, impliquant de nombreuses ressources, tant matérielles qu'humaines. Après conception et caractérisation du procédé de fabrication, ce dernier doit être validé car non seulement que c'est une étape centrale et cruciale dans la vie des médicaments mais aussi, une étape obligatoire puisque réglementaire. La première partie de ce document vise à comprendre la place de la qualité et décrire l'historique de la mise en place de la validation de procédé dans l'industrie pharmaceutique. Elle définit également la réglementation en vigueur, avec les exigences des GMP européennes et américaines. La validation de procédé s'inscrivant dans un contexte d'assurance de qualité dans son ensemble, sont décrits les types de validation, liés au produit, aux méthodes d'analyses ou aux équipements ainsi que la description de la documentation support à la validation. La deuxième partie s'intéresse plus particulièrement à la validation des formes liquides orales: les sirops, les suspensions et les émulsions. Après description du procédé de fabrication, des MSP. Enfin, l'application des MSP dans l'atelier de fabrication et l'étude de capacité seront également abordées.

Mots-clés : VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION, QUALITE, FORMES LIQUIDES ORALES, MSP, ETUDE DE CAPABILITE.

Summary: Within the pharmaceutical industry, the development of a drug is a long, multi-step process, involving many resources, both material and human. After design and characterization of the manufacturing process, the latter must be validated because not only that it is a central and crucial step in the life of medicines but also, a mandatory step since regulatory. The first part of this paper aims to understand the place of quality and describe the history of the implementation of process validation in the pharmaceutical industry. It also defines the regulations in force, with the requirements of European and American GMPs. Process validation within a quality assurance context as a whole describes the types of validation related to the product, analytical methods or equipment as well as the description of the documentation supporting validation. The second part focuses on the validation of oral liquid forms: syrups, suspensions and emulsions. After description of the manufacturing process, MSPs. Finally, the application of MSPs in the manufacturing workshop and the capability study will also be addressed.

Keywords: VALIDATION OF THE MANUFACTURING PROCESS, QUALITY, ORAL LIQUID FORM, MSP, CAPABILITY STUDY.

