

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

**UNIVERSITÉ BLIDA 1**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GÉNIE DES PROCÉDÉS**

**Spécialité : Pharmacie Industrielle**

Intitulé du mémoire

Optimisation du procédé de fabrication d'une forme  
pharmaceutique solide

Présenté par :

CHAOUA Lamia

LARABI Rania

Encadré par :

Dr N. CHERIET

Mr. Walid MEDDAH

Année universitaire 2024/2025

## Résumé

Le présent mémoire s'inscrit dans le cadre de l'optimisation d'un procédé de fabrication pharmaceutique en cours de validation au sein du laboratoire EL-KENDI. Ce travail fait suite à l'apparition de quelques anomalies observées durant la fabrication, nécessitant une étude approfondie. Une recherche bibliographique a d'abord été menée sur l'industrie pharmaceutique, la qualité et la validation des procédés, avant de passer à une étude expérimentale visant à identifier les paramètres critiques et proposer des pistes d'optimisation pour renforcer la robustesse du procédé et assurer sa conformité aux exigences réglementaires.

**Mots clés :** Validation, optimisation, procédé, fabrication, qualité, EL-KENDI.

## Abstract

This thesis focuses on the optimization of a pharmaceutical manufacturing process under validation at EL-KENDI laboratories. It was initiated following the observation of some anomalies during the manufacturing process, prompting an in-depth investigation. A bibliographic review was first conducted on the pharmaceutical industry, quality, and process validation, followed by an experimental study to identify critical parameters and propose optimization strategies to strengthen process robustness and ensure regulatory compliance.

**Key words:** Validation, optimization, process, manufacturing, quality, EL-KENDI.

## ملخص

يتناول هذا العمل موضوع تحسين عملية تصنيع دوائي قيد التحقق في مخابر "الكندي"، وذلك بعد رصد بعض الاضطرابات أثناء مرحلة الإنتاج، ما استدعى إجراء دراسة معمّقة. بدأ العمل بمراجعة نظرية شاملة تناولت الصناعة الصيدلانية، وضمان الجودة، والتحقق من صحة العمليات، تلتها دراسة تطبيقية مكّنت من تحديد العوامل الحرجة واقتراح سبل تحسين تهدف إلى تعزيز موثوقية العملية وضمان توافقها مع المتطلبات التنظيمية المعتمدة.

**كلمات مفتاحية:** التحقق من الصحة، تحسين، عملية، تصنيع، جودة، الكندي.

## **Remerciements**

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à Dieu Tout-Puissant, source de force, de patience et de persévérance, qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Nous remercions chaleureusement notre encadrant, Dr N. CHERIET, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de ce mémoire.

Nous exprimons notre sincère reconnaissance à M. Walid MEDDAH, responsable de l'assurance qualité au sein des laboratoires El KENDI et notre superviseur, pour son encadrement, sa bienveillance et son soutien constant tout au long de notre stage.

Nos remerciements s'adressent également à toute l'équipe d'assurance qualité, ainsi qu'aux départements contrôle qualité, production, validation et recherche & développement de laboratoire El KENDI, pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et leur précieuse collaboration.

Nous adressons également nos sincères remerciements à Mme CHENNOUF, cheffe du département de Génie de Procédé, et à Mme HADJ ZIAN, cheffe d'option, pour leur soutien, leur écoute et leurs efforts continus en faveur des étudiants.

Enfin, nous remercions les membres du jury d'avoir accepté d'examiner notre travail et de nous faire bénéficier de leurs remarques constructives.

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail, fruit de plusieurs mois d'efforts et de persévérance, à toutes les personnes chères à mon cœur, sans qui ce parcours n'aurait pas été possible.

À mes très chers parents, source inépuisable d'amour, de patience et de sagesse. Leur soutien indéfectible, leurs sacrifices silencieux et leurs prières constantes m'ont portée et guidée à chaque étape. Ce travail est avant tout le leur.

À mes adorables sœurs Mouna, Loubna et Lina, pour leur affection, leur présence rassurante, leurs encouragements et leurs mots réconfortants dans les moments de doute.

À toute ma famille, pour leur bienveillance, leurs pensées positives et leur confiance en moi.

À mes amis et proches, compagnons de route dans cette belle aventure, pour leur soutien moral, leur écoute, leur humour et les instants de partage qui ont allégé les moments de stress.

À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Que cette dédicace soit un hommage à votre impact dans ma vie et à la place précieuse que vous y occupez.

Lamia.

## Dédicace

Je dédie ce travail à la mémoire de mon grand-père bien-aimé – qu’Allah lui fasse miséricorde. Il fut pour moi bien plus qu’un grand-père : un véritable père et un modèle de sagesse. Son amour et ses valeurs continueront d’éclairer mon chemin.

À mes chers parents, merci pour votre amour inestimable, vos sacrifices silencieux et votre soutien indéfectible. Vous êtes ma force et ma source d’inspiration la plus précieuse.

À mes sœurs adorées : Nabila, Donia et Sirine, et à mon frère Diaa, merci pour votre affection sincère et votre présence constante. Votre soutien a été essentiel à chaque étape de ce parcours.

À mes deux grand-mères, que Dieu les garde en bonne santé, vos prières et votre tendresse m’ont toujours enveloppé de paix et de force. Votre amour est un trésor inestimable.

À l’ensemble des familles Larabi et Kahia, merci pour votre chaleur, votre bienveillance et votre présence rassurante. Votre soutien m’a profondément touché.

À tous mes professeurs, je vous remercie pour votre accompagnement et vos encouragements constants. Votre encadrement a été fondamental dans mon évolution.

Enfin, à mes amis proches et à toutes les personnes qui m’ont soutenue, de près ou de loin, merci pour vos mots, vos gestes et votre présence dans les moments clés. Je vous suis sincèrement reconnaissant, du fond du cœur.

Rania.

## Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	
I.1    L'industrie pharmaceutique .....	3
I.1.1  Définition de l'industrie pharmaceutique.....	3
I.2    Médicaments .....	3
I.2.1  Définition d'un médicament.....	3
I.2.2  Composition d'un médicament.....	3
I.2.2.1  Principe actif .....	4
I.2.2.1.1  Origine des principes actifs.....	4
I.2.2.2  Excipient .....	5
I.2.3  Voie d'administration .....	5
I.2.4  Formes pharmaceutiques .....	6
I.3    La qualité .....	7
I.3.1  Définition de la qualité .....	7
I.3.2  L'assurance de la qualité.....	7
I.4    Normes réglementaires.....	8
I.4.1  Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) .....	8
I.4.1.1  Guide BPF Chapitre 5 : Production .....	9
I.4.1.2  Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation.....	10
I.4.2  L'ICH Q10.....	10
I.4.3  ISO 9001 .....	11
I.5    Validation d'un procédé de fabrication .....	11
I.5.1  Définition de validation .....	11
I.5.2  Objectif de la validation .....	12
I.5.3  Historique de la validation.....	12
I.5.4  Types de validation.....	13
I.5.4.1  Validation prospective .....	13
I.5.4.2  Validation simultanée ou concomitante .....	13
I.5.4.3  Validation rétrospective .....	13
I.5.5  Changement de contrôle .....	14
I.5.6  Gestion de risque.....	14
I.5.7  Les déviations.....	15

I.5.8	Revalidation .....	16
I.5.9	Protocole de validation .....	16
I.6	Optimisation d'un procédé de fabrication.....	17
I.6.1	Définition d'optimisation d'un procédé de fabrication .....	17
I.6.2	Objectifs d'optimisation .....	18
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES.....		
II.1	Lieu de travail .....	19
II.1.1	Présentation de l'entreprise.....	19
II.2	Généralité sur le produit .....	19
II.2.1	Forme galénique .....	19
II.2.2	Compositions du produit.....	20
II.2.3	Matériels de production .....	20
II.3	Analyse des risques lors de la transposition d'échelle .....	20
II.3.1	Objectif de l'analyse de risque.....	21
II.3.2	Méthodologie utilisée .....	21
II.3.3	Analyse des risques avant le procédé de fabrication .....	21
II.4	Protocole de validation.....	22
II.4.1	Objectif de la validation .....	22
II.4.2	Responsabilités.....	23
II.4.3	Stratégie de validation .....	23
II.4.4	Plan d'échantillonnage .....	23
II.4.5	Description de la validation du procédé de fabrication .....	23
II.5	Procédé de fabrication du produit .....	24
II.5.1	Logigramme du procédé de fabrication .....	28
II.6	Méthode de contrôle.....	28
II.6.1	Contrôles effectués au local d'ICP.....	28
II.6.1.1	Aspect.....	28
II.6.1.2	Masse moyenne .....	29
II.6.1.3	Uniformité de masse.....	29
II.6.1.4	Dureté.....	29
II.6.1.5	Epaisseur .....	29
II.6.1.6	Désagrégation.....	29
II.6.1.7	Friabilité .....	29
II.6.2	Contrôles effectués au QCL .....	30

II.6.2.1	Dissolution .....	30
II.6.2.2	Dosage.....	32
II.6.2.3	Recherche des impuretés .....	33
Chapitre III	: optimisations du procédé de fabrication en cours de validation .....	
III.1	Introduction.....	36
III.2	Optimisations apportées au procédé de fabrication en cours de validation .....	36
III.2.1	Dans le séchage .....	36
III.2.2	Dans la compression.....	38
Chapitre IV	: Résultats et Discussions .....	
IV.1	Résultat du contrôle de mélange final.....	40
IV.1.1	Dosage.....	40
IV.1.2	Humidité résiduelle .....	41
IV.2	Résultats du contrôle des comprimés en cours de compression (comprimés nus)...	41
IV.2.1	Masse moyenne .....	41
IV.2.2	Epaisseur .....	42
IV.2.3	Dureté.....	43
IV.2.4	Dosage.....	43
IV.2.5	Dissolution .....	44
IV.3	Comprimés pelliculés.....	45
IV.3.1	Dosage.....	45
IV.3.2	Dissolution .....	46
IV.3.3	Recherche des impuretés .....	47
IV.4	Interprétation des résultats.....	48
CONCLUSION	.....	50

## Liste des figures

Figure I.1: composition d'un médicament. ....	4
Figure I. 2: principe de l'assurance qualité. ....	8
Figure I. 3: les chapitres des BPF. ....	9
Figure I. 4: Schéma de système qualité pharmaceutique ICH Q10. ....	11
Figure I. 5: Aperçu d'un processus typique de gestion des risques de qualité .....	15
Figure II.1:site de production EL KKENDI.....	19
Figure II 2: logigramme du procédé de fabrication. ....	28
Figure IV. 1 : chromatogramme de l'échantillon de dosage des comprimés pelliculés. ....	46
Figure IV. 2 : chromatogramme de l'échantillon de dissolution des comprimés pelliculés.....	47
Figure IV. 3 : Chromatogramme de l'échantillon de recherche des impuretés des comprimés pelliculés.....	48

## Liste des tableaux

Tableau I. 1: formes galéniques les plus courantes. ....	6
Tableau I. 2: Historique de la validation. ....	12
Tableau II. 1: Matières rentrant dans la formulation du produit. ....	20
Tableau II. 2: Ensemble de matériels utilisés lors de fabrication du produit. ....	20
Tableau II. 3: Analyse des risques du produit. ....	22
Tableau II. 4: Paramètres de compression. ....	26
Tableau II. 5: Paramètre de pelliculage. ....	27
Tableau II. 6: Paramètres de la blistéruse. ....	27
Tableau IV. 1: Résultats de contrôle de dosage de mélange final pour les 03 lots de validation. ....	40
Tableau IV. 2: Résultats d'humidité résiduelle du mélange final pour les 03 lots de validation. ....	41
Tableau IV. 3: Résultats de la masse moyenne des comprimés nus pour les 03 lots de validation. ....	42
Tableau IV. 4: Résultats de mesure des d'épaisseur des comprimés nus pour les 03 lots de validation. ....	43
Tableau IV. 5: Résultats de la mesure de dureté des comprimés nus pour les 03 lots de validation. ....	43
Tableau IV. 6: Résultats de dosage des comprimés nus pour les 03 lots de validation. ....	44
Tableau IV. 7: Résultats de dissolution des comprimés nus pour le 1er lot de validation. ....	45
Tableau IV. 8: Résultats de dosage des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation. ....	45
Tableau IV. 9: Résultats de dissolution des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation. ....	47
Tableau IV. 10: Résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation. ....	48

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AMM** : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

**ANSM** : Agence Nationale de **S**écurité du **M**édicament et des produits de santé

**AQ** : Assurance **Q**ualité

**AWS** : **A**verage **W**eight of **S**ubstance

**BPF** : **B**onnes **P**ratiques de **F**abrication

**CAPA** : **C**orrective **A**nd **P**reventive **A**ctions

**CGMP**: **C**ommun **G**ood **M**anufacturing **P**ractices

**CP** : **C**omprimé

**CPP** : **P**aramètre **C**ritique du **P**rocédé

**CQA** : **C**ritères d'Acceptation **C**onnexes

**DCI**: **D**énomination **C**ommune **I**nternationale

**EMA**: **E**uropean **M**edicines **A**gency

**FDA**: **F**ood and **D**rug **A**dministration

**GMP**: **G**ood **M**anufacturing **P**ractices

**HPLC**: **H**igh-**P**erformance **L**iquid **C**hromatography

**HR** : **H**umidité **R**ésiduelle

**ICH**: **I**nternational **C**ouncil for **H**armonisation

**IPC**: **I**n-**P**rocess **C**ontrol

**ISO**: **I**nternational **O**rganization for **S**tandardization

**LQC**: **L**aboratoire de **C**ontrôle **Q**ualité

**MIP** : **m**inistère de l'**I**ndustrie **P**harmaceutique

**MP**: **M**atière **P**remière

**OMS**: **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

**ORL**: **O**to-**R**hino-**L**aryngologie

**PA : Principe Actif**

**PF : Produit Fini**

**PGR : Plan de Gestion des Risques**

**pH : Potentiel Hydrogène**

**PVC: PolyChlorure de Vinyle**

**PVDC: PolyChlorure de VinyliDène**

**RD : Recherche et Développement**

**RPM: Rotation Par Minute**

**RPN: Risk Priority Number**

**RSD: Relative Standard Deviation**

**SMQ : Système de la Management Qualité**

## INTRODUCTION GENERALE

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé.[1]

Pour fabriquer des médicaments répondant aux exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité, des procédés de fabrication rigoureusement réglementés et validés doivent être utilisés. La validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé (dans les paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée.

Lors de la fabrication d'un nouveau produit pharmaceutique, des anomalies peuvent survenir et affecter la conformité du produit fini. Pour les éliminer, des optimisations doivent être mises en œuvre afin de garantir et d'améliorer la qualité du produit.

Lors de la transposition à l'échelle industrielle, des anomalies ont été constatées au niveau du procédé de fabrication. Pour résoudre ces anomalies, il faut faire des investigations pour chercher les causes profondes de ces problèmes et choisir la solution optimale, en vue d'atteindre un procédé de fabrication optimisé et amélioré qui nous permettra de gagner du temps de travail et d'augmenter la reproductibilité, de minimiser les coûts et de réduire les pertes.

Dans le cadre de ce mémoire notre travail port sur l'optimisation d'un procédé de fabrication en cours de validation pour une forme sèche (comprimé pelliculé) au sein des laboratoires EL KENDI. L'objectif de notre étude est d'obtenir un procédé de fabrication validé et conforme aux exigences réglementaires, qui nous permettra à terme d'accéder à la production et à la commercialisation de routine du médicament.

Ce mémoire est structuré en quatre chapitres :

➤ **Chapitre I : Recherche bibliographique**

Ce chapitre présente les bases théoriques liées au médicament, aux exigences de qualité pharmaceutique et aux principes de validation des procédés, en s'appuyant sur les normes et référentiels internationaux.

➤ **Chapitre II : Matériels et méthodes**

Il décrit les matières et les équipements utilisés, la méthodologie suivie, le protocole de validation du procédé, ainsi que le procédé de fabrication du produit étudié et les méthodes de contrôle qualité appliquées.

➤ **Chapitre III : Optimisations du procédé de fabrication en cours de validation**

Ce chapitre détaille les modifications et ajustements apportés au procédé de fabrication en cours de validation dans le but d'améliorer sa robustesse et sa reproductibilité.

➤ **Chapitre IV : Résultats et Discussions**

Il analyse les résultats obtenus afin d'évaluer l'efficacité des optimisations et la conformité du procédé aux exigences de validation.

# **CHAPITRE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

## **I.1 L'industrie pharmaceutique**

### **I.1.1 Définition de l'industrie pharmaceutique**

L'industrie pharmaceutique est un pilier essentiel des systèmes de santé mondiaux, regroupant divers services et entreprises, tant publics que privés, dédiés à la découverte, au développement, à la fabrication et à la commercialisation de médicaments pour la santé humaine et animale. Ce secteur repose principalement sur la recherche et le développement (R&D) de médicaments visant à prévenir ou traiter une variété d'affections et de troubles. Les avancées scientifiques et technologiques ont accéléré la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et avec moins d'effets secondaires. [2]

## **I.2 Médicaments**

### **I.2.1 Définition d'un médicament**

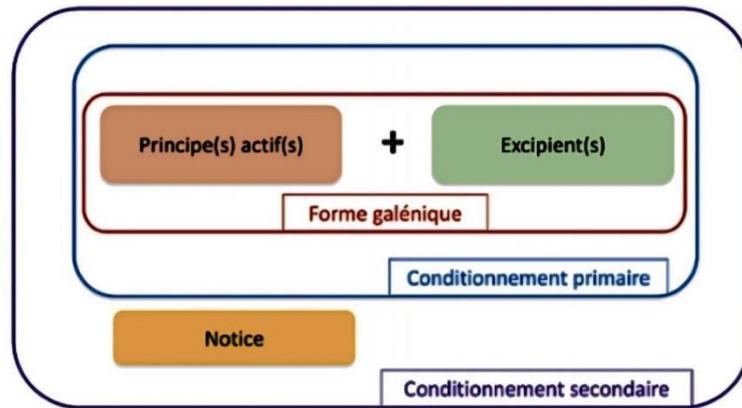
Selon la définition du Code français de la santé publique (art. L 511) « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que de tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue de d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.[3]

Selon l'OMS : « on entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques, ils proviennent des végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse) » [4].

Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré. Le circuit de fabrication des médicaments est hautement qualifié et surveillé [5], le médicament est le résultat de nombreuses années de recherche, en passant par les essais chimiques sur les animaux jusqu'à son application sur l'homme, le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile.

### **I.2.2 Composition d'un médicament**

Un médicament se compose de deux éléments essentiels : le principe actif, qui garantit l'effet thérapeutique, et l'excipient, qui facilite sa formulation pharmaceutique. Le tout est conditionné dans un récipient approprié pour sa conservation et son utilisation.



**Figure I.1: composition d'un médicament. [6]**

### I.2.2.1 Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique.[7]

#### I.2.2.1.1 Origine des principes actifs

Les principes actifs utilisés dans les médicaments peuvent avoir différentes origines :

- Animale (p.ex. : héparines, insuline, etc.) : cette source de principe actif est largement minoritaire aujourd'hui et les industriels essayent, autant que possible, de remplacer cette source par de la biotechnologie.
- Végétale (p.ex. : quinine, digitaline, etc.) : les principes actifs peuvent être extraits de plantes mais ces dernières peuvent parfois également être utilisées sous forme d'infusion ou broyées puis mises en gélule (phytothérapie).
- Minérale (p. ex. bicarbonate de sodium, chlorure de calcium, etc.).
- Microbiologique (p.ex. vaccins, etc.) : les micro-organismes (virus, bactérie, etc.), mis en culture dans un milieu adapté, sont ensuite purifiés et inactivés afin de pouvoir obtenir les substances antigéniques qui seront incorporées dans le vaccin.
- Biotechnologique (p.ex. : anticorps, certaines insulines, etc.) : les principes actifs, généralement des grosses protéines, sont produits dans des bioréacteurs contenant des cellules génétiquement modifiées.

- Chimique : la très grande majorité des principes actifs utilisés actuellement dans les médicaments est obtenue à partir de synthèse chimique. La structure des molécules est mise au point en recherche, parfois à partir d'une structure chimique <<naturelle >>> retrouvée dans une plante par exemple, d'ont la formule chimique aura été améliorée pour une meilleure tolérance ou efficacité. [8]

### I.2.2.2 Excipient

Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au (x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.[9]

Les excipients dans les formulations pharmaceutiques peuvent être classés en plusieurs groupes selon leur fonction et leur utilisation :

- **Liants** : Aident à maintenir les composants du comprimé ensemble pour éviter qu'il ne se casse lors de la manipulation ou de l'ingestion.
- **Agents de charge (ou diluants)** : Augmentent le volume des formulations et facilitent la fabrication de formes posologiques pratiques. L'amidon, la cellulose et le lactose sont des exemples courants.
- **Désintégrants** : Favorisent la désagrégation des comprimés dans le tube digestif pour permettre la libération et l'absorption de la substance active.
- **Lubrifiants** : Réduisent les frottements lors de la fabrication des comprimés, empêchant les matériaux d'adhérer aux machines.
- **Conservateurs** : Inhibent la croissance des micro-organismes pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit pendant toute sa durée de vie.
- **Édulcorants et agents aromatisants** : Améliorent le goût des médicaments oraux afin d'augmenter l'adhésion des patients au traitement.
- **Colorants** : Améliorent l'aspect du produit, facilitent son identification et renforcent son acceptabilité par le patient.[10]

### I.2.3 Voie d'administration

Le choix de la voie d'administration dépend :

- De la biodisponibilité du principe actif.
- De la vitesse d'action désirée, de la durée du traitement et du nombre de prises par jour.
- Du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, personne âgée) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non).

La voie orale est la voie d'administration la plus normale. C'est celle qui est adoptée pour la plupart des principes actifs : les trois quarts des prescriptions concernent la voie orale.[11]

#### **I.2.4 Formes pharmaceutiques**

Les formes pharmaceutiques, appelées aussi formes médicamenteuses ou formes galéniques, sont classées par voie d'administration mais les chevauchements n'ont pu être évités.

La voie orale étant la plus normale et, par conséquent, la plus utilisée est traitée la première. Les problèmes de biodisponibilité sont abordés pour chacune des voies mais sont surtout développés dans la première partie consacrée à la voie orale. La dernière est la voie percutanée à propos de laquelle est regroupé tout ce qui concerne les formes semi-solides quelle que soit la voie d'administration.

Ne sont décrites que les formes les plus couramment utilisées. Celles qui tombent en désuétude ne sont que citées et il en va de même pour celles qui sont, peut-être, les formes de l'avenir mais qui ne sont pas encore consacrées par l'usage.

Du fait des dimensions limitées de l'Abrégé, ni les préparations radiopharmaceutiques ni les préparations homéopathiques ne sont traitées. [12]

**Tableau I. 1: formes galéniques les plus courantes.**

Voies	Formes principales
Orale	Formes solides : comprimés, gélules. Formes liquides : préparations buvables.
Parentérale	Solutions, émulsions, suspensions, Formes vectorisées.
Rectale	Formes semi-solides : suppositoires. Formes pâteuses : pommades, crèmes. Formes liquides : lavements.
Vaginale	Formes semi-solides : ovules. Formes solides : comprimés gynécologiques. Formes liquides : solutions.
Ophtalmique	Formes liquides : collyres. Formes pâteuses : pommades.

Oto-rhino-laryngologique (ORL)	Formes liquides : solutions aérosolisées.
Pulmonaire	Formes liquides : solutions, suspensions aérosolisées.
Percutanée	Formes pâteuses : crèmes, pommades, gels. Formes adhésives

### **I.3 La qualité**

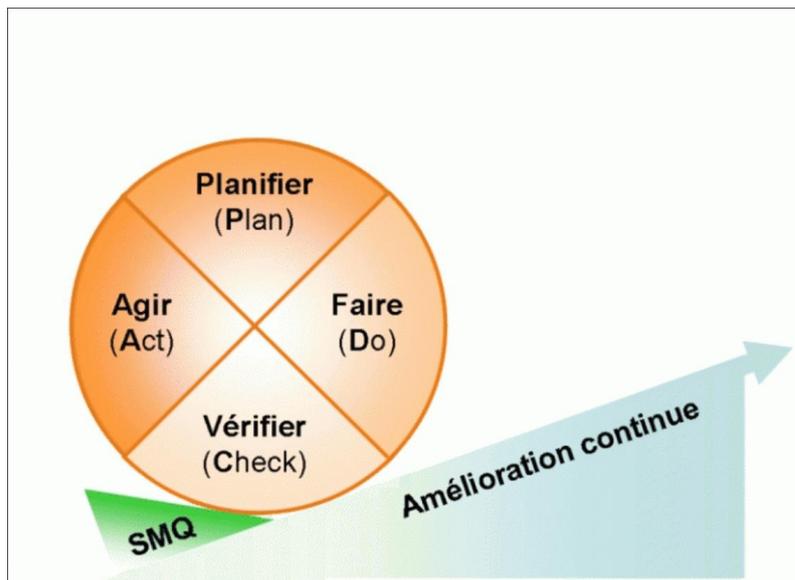
#### **I.3.1 Définition de la qualité**

La qualité est définie par l'ISO (International Standard Organisation) comme un "ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit Ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites". [13]

Dans l'esprit des directives européennes, il va de soi que lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.[14]

#### **I.3.2 L'assurance de la qualité**

Est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide. » [14]



**Figure I. 2: principe de l'assurance qualité.**

## **I.4 Normes réglementaires**

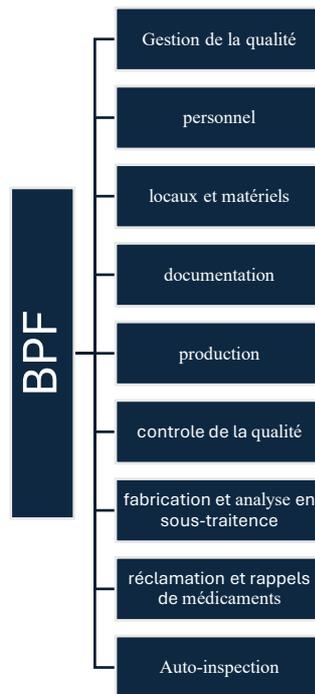
### **I.4.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)**

Constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). [14]

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme étant « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». Les BPF couvrent l'ensemble du procédé de fabrication : définition de celui-ci ; validation des étapes critiques de la fabrication ; locaux, stockage, transport ; qualification et formation appropriées du personnel pour la production et le contrôle de la qualité ; services de laboratoires suffisants ; relevés établissant que toutes les étapes requises pour les procédures et les instructions ont bien été suivies ; dossiers de fabrication et de distribution des lots permettant de retracer l'historique complet des produits ; systèmes de rappel des lots et enquêtes sur les réclamations.[15]

Le principe directeur des BPF, c'est que la qualité doit être un élément intrinsèque du produit et non une simple caractéristique révélée par des tests. Il en résulte que le produit doit non seulement répondre aux spécifications finales, mais également être fabriqué dans les mêmes conditions et en suivant les mêmes procédures à chaque fois.

Constitué de 9 chapitres :



**Figure I. 3: les chapitres des BPF.**

#### **I.4.1.1 Guide BPF Chapitre 5 : Production**

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Ce chapitre présente quatre points essentiels concernant la validation :

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.[16]

#### **I.4.1.2 Guide BPF Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation**

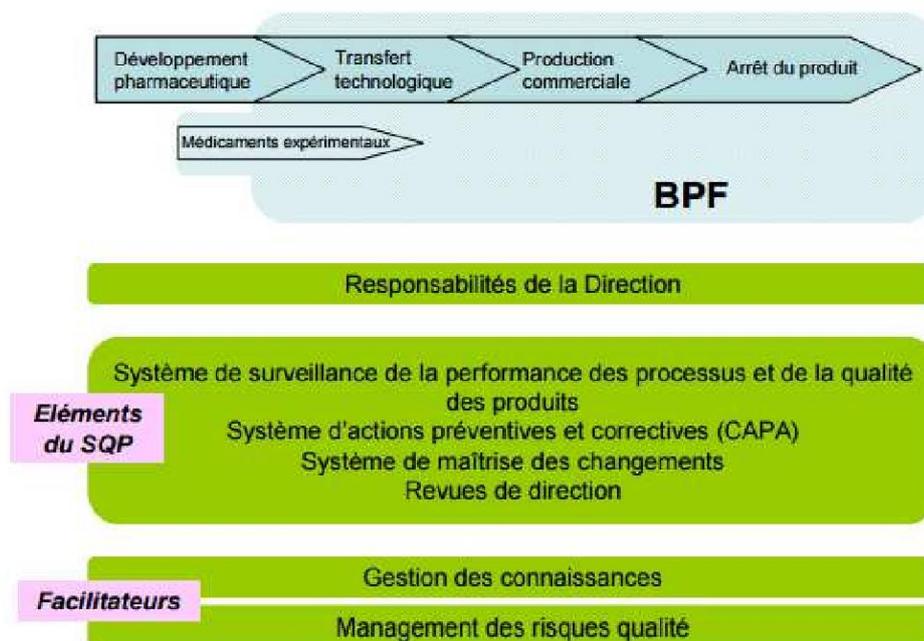
Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives sans ajouter toutefois de nouveaux prérequis à la Partie II du présent guide. Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'Annexe 11. Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.[17]

#### **I.4.2 L'ICH Q10**

Ou "Système de qualité pharmaceutique", est une directive élaborée par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH). Cette directive propose un modèle exhaustif pour un système de gestion de la qualité efficace dans l'industrie pharmaceutique, applicable tout au long du cycle de vie d'un produit, de son développement à sa commercialisation.

Basé sur les concepts de qualité de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) et intégrant les réglementations régionales de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'ICH Q10 complète les directives ICH Q8 "Développement pharmaceutique" et ICH Q9 "Gestion du risque qualité". Son objectif principal est de renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication, facilitant ainsi l'innovation, l'amélioration continue et la gestion efficace des changements.

Il est important de noter que l'ICH Q10 n'a pas pour vocation de créer de nouvelles exigences au-delà des réglementations actuelles, mais plutôt de fournir un cadre harmonisé pour un système de qualité pharmaceutique qui peut être mis en œuvre conjointement avec les exigences BPF régionales. [18]



**Figure I. 4: Schéma de système qualité pharmaceutique ICH Q10.**

### **I.4.3 ISO 9001**

Est une norme de gestion de la qualité reconnue à l'échelle mondiale. Elle aide les organisations de toutes tailles et de tous secteurs à améliorer leurs performances, à répondre aux attentes des clients et à démontrer leur engagement envers la qualité. Ses exigences définissent comment établir, mettre en œuvre, maintenir et améliorer en permanence un système de gestion de la qualité (SMQ).

La mise en œuvre de la norme ISO 9001 signifie que votre organisation a mis en place des processus efficaces et un personnel formé pour fournir des produits ou des services irréprochables à chaque fois.[19]

## **I.5 Validation d'un procédé de fabrication**

### **I.5.1 Définition de validation**

La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation [20]

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.[21]

### I.5.2 Objectif de la validation

Plus précisément, la validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé (dans les paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée. Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective). Dans le cas où cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider le procédé pendant la production de routine (validation concomitante). Les procédés qui ont déjà été utilisés pendant un certain temps sans aucun changement significatif, peuvent aussi être validés selon un protocole approuvé (validation rétrospective). [22]

### I.5.3 Historique de la validation

Le tableau ci-dessous présente l'historique de validation :

**Tableau I. 2: Historique de la validation. [23]**

Période	Événements et évolutions
Années 1960	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La validation des processus et les CGMP ne sont pas encore obligatoires.</li> <li>- La FDA doit prouver l'adultération des médicaments en testant des échantillons, ce qui limite l'efficacité des inspections.</li> <li>- Plusieurs incidents de contamination croisée entraînent l'adoption des amendements Kefauver-Harris en 1962, renforçant le contrôle des processus de fabrication.</li> <li>- En 1963, les premières réglementations CGMP introduisent une approche préventive du contrôle qualité et imposent des inspections régulières des sites de production.</li> </ul>
Années 1970	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La FDA constate que le test des produits finis ne garantit pas leur qualité.</li> <li>- Des échecs cliniques (ex. digoxine) et des contaminations non expliquées révèlent des lacunes dans les processus de fabrication.</li> <li>- Ces constats mettent en évidence la nécessité de la validation des processus.</li> </ul>
1974	- Ted Byers introduit le concept de Design for Quality, mettant l'accent sur l'importance de la maîtrise des processus.
1978	- Bernard Loftus souligne la base légale de la validation des processus.
1987	- Publication des Principes généraux de validation des processus, formalisant et standardisant les exigences de validation pour l'industrie pharmaceutique, les dispositifs médicaux et la médecine vétérinaire.

## **I.5.4 Types de validation**

### **I.5.4.1 Validation prospective**

La validation prospective est effectuée avant l'utilisation commerciale d'un procédé. Elle consiste à analyser chaque étape du processus de fabrication pour identifier les paramètres critiques influençant la qualité du produit. Des expériences doivent être conçues et documentées pour évaluer ces facteurs. L'équipement, l'environnement et les méthodes d'analyse doivent être validés.

Trois lots consécutifs conformes aux paramètres approuvés sont généralement requis pour valider un procédé. La stratégie de validation doit prendre en compte divers facteurs, comme la variabilité des matières premières, les conditions de fabrication et les équipements utilisés.

Des échantillons sont prélevés et testés à différentes étapes pour collecter des données essentielles. À la fin de l'évaluation, des recommandations sont formulées pour intégrer des mesures de surveillance et de contrôle dans les procédures normales de fabrication.[24]

### **I.5.4.2 Validation simultanée ou concomitante**

La validation concomitante repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions du procédé et évaluées pour valider celui-ci. Il faut rédiger un protocole pour définir les informations à recueillir et à évaluer. Cette méthode peut convenir aux fabricants établis depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication.[20]

### **I.5.4.3 Validation rétrospective**

Si un produit est fabriqué depuis longtemps, mais s'il n'a pas été validé selon un protocole prospectif, la validation rétrospective peut, dans certains cas, remplacer la validation concomitante si celle-ci n'est pas une option réaliste (par exemple lorsqu'il y a l'équivalent de plusieurs années de production d'un vaccin en stock ou si l'établissement est passé à une autre production). On peut examiner et analyser le produit, la fabrication et les méthodes de test pour montrer l'uniformité et le caractère complet des méthodes et procédés. Cette forme de validation n'est en général pas reconnue pour plusieurs raisons : l'absence de protocoles de validation indique habituellement un manque de documentation et les données ne sont consignées que sous la forme accepté/rejeté, ce qui empêche les analyses statistiques, celles-ci requérant des données numériques. De plus, les analyses rétrospectives ne peuvent être faites que sur un système, un élément du matériel ou un procédé qui n'a jamais été révisé,

réparé ou modifié. Il en résulte donc qu'à moins d'avoir une bonne documentation sur les interventions pratiquées, on ne peut pas connaître la période couverte par l'analyse rétrospective. Ce point s'applique également à des modifications qui, sur le moment, ont pu paraître mineures, mais sans évaluation de l'AQ ni plan directeur des validations, les effets éventuels de ces changements n'ont pas été analysés spécifiquement.[20]

#### **I.5.5 Changement de contrôle**

Système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent Les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système.

Le contrôle des changements est essentiel dans le système qualité pharmaceutique. Des procédures écrites doivent encadrer toute modification pouvant impacter la qualité ou la reproductibilité du produit (matières premières, équipements, procédés, etc.). L'évaluation des changements doit inclure une gestion du risque qualité pour anticiper les conséquences et planifier d'éventuelles validations. Toute modification doit être autorisée par du personnel compétent, avec une revue des données justificatives avant approbation. [25]

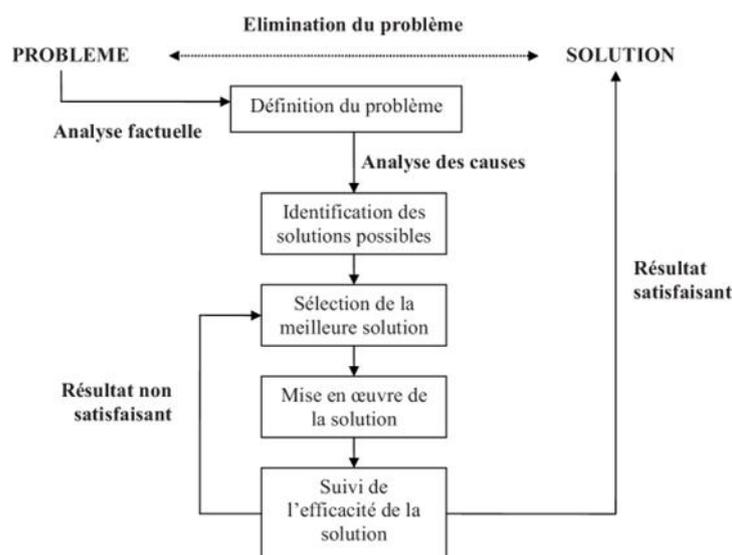
#### **I.5.6 Gestion de risque**

La gestion des risques est un processus systématique qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue. Elle permet d'accroître la performance du procédé ou processus concerné, de garantir la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments et de préserver la confiance des clients et patients. Gérer le niveau de risque est donc indispensable afin que les patients ne soient pas exposés à des risques inacceptables. Savoir gérer un risque qualité permet de réduire le risque de santé publique. [26]

Aujourd'hui, la gestion des risques représente donc une préoccupation majeure pour les industriels, mais également pour les autorités de santé.

Dans les entreprises pharmaceutiques, elle est intégrée au Plan de Gestion des Risques (PGR), mis en place depuis 2005 et qui constitue un ensemble de mesures visant, dans une démarche proactive, à mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.[27] Il est requis pour tout nouveau médicament et doit faire partie du dossier d'AMM. Un PGR peut aussi être mis en place après la

commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché [28]. De son côté, l'ANSM, qui inspecte régulièrement les établissements pharmaceutiques pour s'assurer de leur conformité par rapport à la réglementation, a récemment ajouté à son nouveau format de rapport d'inspection une partie dédiée à l'identification des risques (Annexe 1) [29].



**Figure I. 5: Aperçu d'un processus typique de gestion des risques de qualité.[26]**

### I.5.7 Les déviations

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure, d'un document écrit, ou un standard établi pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et/ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et/ou les exigences des autorités réglementaires.[30]

A titre d'exemples :

- tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures.
- tout écart significatif par rapport au rendement attendu.
- tout écart dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit.
- tout résultat hors normes.

- non-respect des BPF.

Une déviation est un évènement ponctuel, imprévu et limité dans le temps. Elle doit être déclarée pendant ou immédiatement après son apparition. A chaque fois qu'une déviation survient, elle peut générer la mise en place d'actions curatives, correctives et préventives (CAPA). Il faut toujours s'assurer que les déviations par rapport aux procédures, aux spécifications, aux dossiers d'enregistrement et autres instructions écrites, sont rapidement et correctement reportées, investiguées, évaluées et approuvées.[31]

### **I.5.8 Revalidation**

Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé /équipement conformément aux procédures a de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour la caractéristique du procédé et la qualité du produit.[4]

La liste ci-dessous donne quelques exemples de modifications ou changements prévus ou non-prévus planifiés ou non-planifiés qui pourraient exiger une revalidation :

- Changement dans les matières premières (propriétés physiques, telles que densité, viscosité, taille des particules, distribution granulométrique et humidité, etc., pouvant avoir des effets sur le procédé ou le produit)
- Changement de fabricant de matières premières actives.
- Modifications apportées aux matériaux d'emballage (contenant primaire / système de fermeture)
- Modifications apportées au procédé (p. ex., temps de mélange, température de séchage et taille du lot)
- Modifications apportées à l'équipement (p. ex., ajout d'un système de détection automatique). Les modifications apportées à l'équipement, incluant le remplacement d'un équipement par un autre identique, ne nécessiteront normalement pas une revalidation, mais ce nouvel équipement devra être qualifié
- Modifications apportées à l'usine ou à l'installation.
- Des variations identifiées lors de l'analyse de tendance (ex. dérive dans le procédé)

La décision de ne pas effectuer des études de revalidation doit être pleinement justifiée et documentée.[32]

### **I.5.9 Protocole de validation**

L'opérations de fabrication d'un médicament en industrie pharmaceutique repose sur des bases, des recommandations et autres contraintes réglementaires régissant ladite activité. Cette démarche, est intimement liées à la validation du procédé de fabrication d'un médicament et porte d'une manière générale sur la description d'un projet de validation dans ses parties techniques et réglementaire via un document maître déclinable au produit mentionné.

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

- Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot Correspondant.
- Fonctions et responsabilités.
- Résumé des CQA à examiner.
- Résumé des CPP et leurs limites.
- Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur Inclusion.
- Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage.
- Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant.
- Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés.
- Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation.
- Plan d'échantillonnage et sa justification.
- Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats.
- Processus de libération et de certification des lots (le cas échéant).[33]

Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (CPP), les attributs qualité critiques du produit (CQA) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé.[34]

## **I.6 Optimisation d'un procédé de fabrication**

### **I.6.1 Définition d'optimisation d'un procédé de fabrication**

L'optimisation d'un procédé de fabrication d'un médicament est l'ensemble des démarches techniques et scientifiques visant à améliorer les différentes étapes du processus de production pharmaceutique, afin d'obtenir un médicament conforme aux exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité, tout en réduisant les coûts, les délais de fabrication et les variations de production. Elle repose sur l'analyse des paramètres critiques du procédé (température, pH,

vitesse de mélange, etc.) et l'utilisation d'outils comme la validation de procédé, la maîtrise statistique des procédés et le Quality by Design. Cette optimisation permet de garantir une production reproductible, conforme aux exigences réglementaires des autorités de santé.[35]

## **I.6.2 Objectifs d'optimisation**

L'optimisation d'un procédé de fabrication vise à répondre à plusieurs objectifs fondamentaux au sein de l'industrie pharmaceutique :

- **Assurer la qualité du produit fini**

L'objectif premier est de garantir que chaque lot de médicament respecte les spécifications de qualité, de pureté et d'efficacité, conformément aux normes réglementaires en vigueur. Cela permet de garantir la sécurité et l'efficacité thérapeutique du produit pour le patient.

- **Renforcer la robustesse et la reproductibilité du procédé**

Un procédé optimisé doit être capable de produire de manière constante un produit conforme, en limitant la variabilité inter-lots. Cela contribue à la maîtrise du procédé et à la diminution des écarts qualité.

- **Répondre aux exigences réglementaires**

L'optimisation facilite la conformité aux exigences des agences réglementaires (telles que la FDA ou l'EMA), notamment à travers la validation des procédés, la traçabilité et l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP).[36]

- **Réduire les coûts de production**

L'optimisation contribue à une utilisation plus rationnelle des matières premières, à la diminution des pertes et à la réduction des reprises, permettant ainsi un abaissement significatif des coûts sans compromettre la qualité du médicament.

- **Améliorer l'efficacité du procédé**

En réduisant les temps de cycle, en automatisant certaines étapes et en limitant les interventions manuelles, l'optimisation permet une amélioration globale de la productivité et de la capacité de production. [37]

## **CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES**

## **II.1 Lieu de travail**

### **II.1.1 Présentation de l'entreprise**

El KENDI, filiale de MS Pharma, est le principal laboratoire de fabrication de médicaments génériques en Algérie, avec plus de 75 DCI (dénominations communes internationales) et plus de 175 produits différents sur le marché. Avec plus de 1000 employés hautement qualifiés et expérimentés EL KENDI a élargi sa capacité de production pour répondre à la demande croissante du marché. El KENDI a parcouru un long chemin depuis sa création en 2007. Deux ans plus tard, le site a été lancé et, dès 2010, l'entreprise a introduit sa première gamme de produits dédiée aux maladies chroniques. Ce tournant majeur a marqué un point décisif pour l'entreprise en 2015, lorsqu'elle est devenue le premier fabricant local en Algérie.

Le site algérien est capable de fabriquer différentes formes pharmaceutiques, telles que les formes solides, semi-solides et liquides. De plus, l'entreprise investit dans l'élargissement de son portefeuille avec des injectables et des médicaments biosimilaires. Les produits pharmaceutiques fabriqués par El KENDI se présentent sous trois formes : Solide (comprimés et gélules), Semi-solide (pommades, crèmes et gels), Liquide (sirops).[38]



**Figure II.1:site de production EL KENDI.[39]**

## **II.2 Généralité sur le produit**

### **II.2.1 Forme galénique**

Le produit étudié est présenté sous forme d'un comprimé pelliculé rond, blanc à blanc cassé et convexe, sans défauts visuels, sans ébrèchement, il est conditionné dans une boîte de 60 comprimés avec 6 blisters thermoformés en PVC/PVDC-aluminium chaque blister contient 10 comprimés.

Par souci de confidentialité et conformément aux exigences de l'entreprise, le nom commercial du produit a volontairement été omis.

## II.2.2 Compositions du produit

Le tableau ci-dessous regroupe toutes les matières rentrant dans la formulation du produit :

**Tableau II. 1: Matières rentrant dans la formulation du produit.**

<b>Matière</b>	<b>Rôle</b>
Principe actif	Substance active à effet thérapeutique
Microcrystalline cellulose [AVICEL Ph 101]	Diluent/agent de charge
Hydroxy propyle cellulose LOW-Substituted	Désintégrant
Crospovidone extra fine-XL10 (Kollidone CL)	Superdésintégrant
Hydroxy propyle cellulose fine (KLUCEL LF)	Liant
Colloidal silicone dioxide	Agent de fluidité
Stearate de magnesium	Lubrifiant
Opadry blanc OY-L-289000	Agent d'enrobage
Eau purifiée	Solvant

## II.2.3 Matériels de production

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble de matériels utilisés lors de fabrication du produit :

**Tableau II. 2: Ensemble de matériels utilisés lors de fabrication du produit.**

<b>Étape de fabrication</b>	<b>Équipements</b>
<b>Pesé</b>	Balance industrielle
<b>Mélange</b>	Cuve de préparation YENCHEN
	Tamiseur YENCHEN
	Mélangeur granulateur YENCHEN
	Calibreur
	Sécheur Lit d'air fluidisé YENCHEN
	Dessiccateur
<b>Compression</b>	Balance analytique
	Comprimeuse
<b>Pelliculage</b>	Turbine de pelliculage YENCHEN
<b>Conditionnement</b>	Blistéreuse Uhlmann BEC 500

## II.3 Analyse des risques lors de la transposition d'échelle

### II.3.1 Objectif de l'analyse de risque

Cette étude vise à prévoir, analyser et contrôler les risques associés au passage du procédé de fabrication de l'échelle pilote à l'échelle industrielle pour ce médicament. Cette approche a pour objectif d'assurer la reproductibilité du processus, la qualité du produit fini ainsi que la conformité aux exigences réglementaires.

### II.3.2 Méthodologie utilisée [40]

L'analyse de risque repose sur la méthode semi-quantitative  $C \times P \times S$ , permettant d'évaluer chaque risque identifié selon les critères suivants :

- C – Capabilité : capacité du procédé ou de l'équipement à maîtriser le risque (score de 1 à 5).
- P – Probabilité : probabilité d'occurrence du risque (score de 1 à 5).
- S – Sévérité : impact potentiel sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit (score de 1 à 5).

L'indice de criticité (RPN) est calculé par :

$$RPN = C \times P \times S$$

La hiérarchisation des risques se fait selon les seuils suivants :

- $RPN \geq 60$  : Risque critique —————> action immédiate requise.
- $30 \leq RPN < 60$  : Risque modéré —————> action de maîtrise nécessaire.
- $RPN < 30$  : Risque faible —————> risque acceptable.

### II.3.3 Analyse des risques avant le procédé de fabrication

Voici un tableau clair résumant les risques par étape de fabrication, avec les équipements utilisés, les paramètres critiques (CPP), les risques et les actions proposées pour ce médicament :

**Tableau II. 3: Analyse des risques du produit.**

<b>Étape de fabrication</b>	<b>Équipement utilisé</b>	<b>Paramètres critiques</b>	<b>Risques potentiels</b>	<b>Actions correctives/préventives</b>
Pesée	Balance de précision	Exactitude du poids	Erreur de dosage	Double vérification, formation des opérateurs
Mélange	Mélangeur double cone	Temps, vitesse, ordre d'introduction	Non-homogénéité du mélange	Étude de Mélange optimale, échantillonnage multi-points
Granulation humide	Granulateur, pompe liant	Taux d'ajout, vitesse d'agitation	Granules irréguliers ou surhumides	Maîtrise du profil de granulation, contrôle granulométrique
Séchage	LAF	Température, temps, débit d'air	Humidité résiduelle trop haute ou basse	Contrôle de l'humidité, validation du cycle de séchage
Tamisage	Tamis vibrant	Taille des mailles	Particules trop fines ou trop grossières	Contrôle granulométrique post-tamisage
Lubrification	Mélangeur final	Temps de mélange, type de lubrifiant	Sur- ou sous-lubrification	Détermination du temps optimal, test de coulabilité
Compression	Presse rotative	Force de compression, vitesse de rotation	Variation poids/dureté, laminage	Contrôle IPC, paramétrage des machines, entretien régulier
Enrobage	Enrobeuse automatique	Débit de spray, température, vitesse tambour	Défauts d'enrobage (pelage, surépaisseur)	Optimisation des paramètres, contrôle visuel et poids d'enrobage
Conditionnement	Blistéreuse	Température de scellage	Défaut d'étanchéité, mauvais étiquetage	Validation du scellage, double vérification, inspection visuelle

## **II.4 Protocole de validation**

### **II.4.1 Objectif de la validation**

Le but de la validation du procédé est de confirmer et documenter que le procédé de fabrication et de conditionnement va de façon constante et reproductible produire les résultats rencontrant les spécifications prédéterminées.

#### **II.4.2 Responsabilités**

- Assurance qualité : validation, approbation du protocole et du rapport.
- Production : exécutions du procédé prélèvements.
- Contrôle qualité : analyses des échantillons.
- Validation : coordination des activités de validation.

#### **II.4.3 Stratégie de validation**

- Type : validation prospective.
- Nombre de lots : 03 lots consécutifs.
- Taille de lots : 100,8 kg pour chaque lot.
- Objectif : démontrer la reproductibilité du procédé sur les 03 lots.

#### **II.4.4 Plan d'échantillonnage**

- Echantillons prélevés à chaque étapes critique (granulation, mélange final, compression).
- Echantillon : début, milieu, fin.

#### **II.4.5 Description de la validation du procédé de fabrication**

La validation du procédé de fabrication et de conditionnement portera sur trois lots de fabrication consécutifs, réalisés dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'objectif est de démontrer que le procédé décrit, ainsi que le matériel et les procédures utilisés, permettent d'obtenir un produit de qualité, reproductible lors de la production de routine.

Chaque étape du procédé sera évaluée à la lumière de l'expérience acquise et sur la base de considérations théoriques, afin d'identifier les paramètres critiques ayant un impact sur la qualité du produit fini (PF).

Une analyse des prérequis sera intégrée à la démarche de validation et portera sur les éléments suivants :

- La vérification de l'état des équipements, de l'environnement de production (locaux, systèmes, instruments utilisés) ainsi que des méthodes analytiques,
- Le contrôle des modifications et la mise en place effective d'un système de gestion des changements (Change Control).
- La vérification des dossiers de lots de validation du produit, en particulier les paramètres critiques du procédé.

Pour évaluer les performances des différentes phases du procédé, un plan d'échantillonnage approprié sera établi, permettant de constituer un échantillon moyen représentatif. Ce plan comblera des prélèvements statiques et dynamiques.

Les tests seront réalisés selon des paramètres opératoires standards. Enfin, les trois lots de validation seront placés en étude de stabilité selon les conditions normalisées des standards ICH, dans leur emballage destiné à la commercialisation.[41]

## **II.5 Procédé de fabrication du produit [42]**

### **❖ Etape 1 : Pesé des MP**

- Toutes les matières premières (PA + Excipients) sont pesées dans la centrale de pesée dédiée, dans des conditions contrôlées, conformément aux instructions de fabrication et aux exigences des BPF.

### **❖ Etape 2 : préparation de la solution de mouillage**

- Peser la quantité d'eau purifiée ( $T^{\circ} \leq 35^{\circ}C$ ) et transférer vers la cuve de préparation YENCHEN.
- Dissoudre graduellement, sous agitation moyenne l'hydroxy propyle cellulose fine et terminer l'agitation jusqu'à la dissolution complète de la solution (minimum 01 heure).
- Transférer la solution vers la salle de granulation.

### **❖ Etape 03 : pré-mélange**

- Tamiser à travers le tamis de 20 mesh les matières suivantes et les introduire dans le mélangeur double cône YENCHEN :
  - Hydroxy propyle cellulose LOW-substituted
  - La quantité de PA
  - Crospovidone extra fine-XL10
  - Microcrystalline cellulose
- Mélange d'ensemble à vitesse 12 RPM pendant 05 minutes.

### **❖ Etape 4 : granulation**

- Transférer le contenu de prémélange dans le mélangeur granulateur.
- Programmer le mélangeur granulateur à 07 minutes et mettre en marche les pales à vitesse à 100 RPM.

- Introduire la solution de mouillage après de 06 minutes.
- À la 7 -ème minute, actionner les couteaux à 1000 RPM.

#### ❖ **Etape 5 : Séchage**

- Préchauffer le sécheur à lit d'air fluidisé YENCHEN à 50°C pendant 10 minutes.
- Décharger le granulé humide dans la cuve du sécheur à lit d'air fluidisé par aspiration, à travers la grille de 14 mm du calibreur liée au granulateur.
- Sécher le granulé humide dans le sécheur à lit d'air fluidisé :
  - Maintenir la T° d'air entrant à 50°C pendant 5 minutes.
  - Ajuster l'ouverture du volet d'air sortant à 70%.
- Racler les parois du LAF, puis programmer le temps à 50 minutes et commencer le séchage, à la fin des 50 minutes tamiser le granulé partiellement sec à travers la toile de 14 mm et reprendre le séchage pendant 10 minutes.
- Effectuer un prélèvement représentatif du granulé sec et vérifier l'humidité résiduelle HR (à 105°C pendant 10 minutes) :
  - Limite : [2,0% - 3,5%].

#### ❖ **Etape 6 : Mélange final-lubrification**

- Tamiser le granulé sec à travers la toile de 20 mesh et introduire dans le mélangeur.
- Broyer la quantité retenue sur le tamiseur en utilisant le broyeur power miel équipé d'une grille de 1.5 mm puis transféré vers le mélangeur, à travers le tamiseur équipé d'une grille de 20 mesh.
- Mettre en marche le mélangeur et homogénéiser le granulé pendant 3 minutes à 12 RPM.
- Tamiser à travers la toile de 60 mesh et introduire dans le mélangeur la quantité de stéarate de magnésium.
- Mettre en marche le mélangeur à vitesse 12 RPM pendant 2 minutes.

#### ❖ **Etape 7 : Compression**

- Le mélange final est transféré vers la salle de compression, et la compression est lancée en respectant les paramètres de compression suivants :

**Tableau II. 4: Paramètres de compression.**

Paramètres	Critères d'acceptation	Cible	Fréquence de contrôle
Aspect (20cp)	Comprimé blanc cassé, rond, convexe, sans défauts visuels sans ébrèchement, sans collage et décalottage		Toutes les 30 minutes
Vitesse machine (c p/h)	80000-200000		
Epaisseur (10cp)	≤ 3.30mm		
Dureté (10cp)	25-125 N	60 N	
Uniformité de masse (20cp)	114.00-126.00 mg	120 mg	
Masse moyenne (20cp)	2.28-2.52 g	2.40 g	
Friabilité (81 cp)	≤ 1.0%		Chaque 01 heure
Désagrégation (6 cp)	≤ 8min		Début, Milieu, Fin

❖ **Etape 8 : pelliculage**

- Peser la quantité d'eau purifiée à ( $T \leq 35^{\circ}\text{C}$ ) et mettre dans la cuve sous agitation à vitesse élevée.
- Ajouter dans la cuve la quantité d'opadry blanc.
- Maintenir une agitation continue jusque l'obtention d'une dispersion translucide (90 minutes au minimum).
- Transférer la solution de pelliculage dans la cuve à travers un tamis de 100 mesh.
- Maintenir la solution de pelliculage sous agitation manuelle continue dans la cuve de transfert.
- Les comprimés nus sont introduits dans la machine turbine de pelliculage, et le pelliculage est lancé en respectant les paramètres suivants :

**Tableau II. 5: Paramètre de pelliculage.**

Paramètres	Critères d'acceptation	Fréquence de contrôle
Pression d'atomisation	0,5-2.5 bars	A chaque réglage et toutes les 30 minutes
Débit de pulvérisation	125-150 ml/min [Cible =135 ml/min]	
Vitesse de la turbine	1-8 RPM	
Température air entrant	65-85 °C [Cible :80°C]	
Température air sortant	35-45°C	
Aspect (20 Cp)	Comprimé blanc à blanc cassé, Ronds, convexes, sans défauts visuels, sans ébrèchement.	
Uniformité de masse	115 mg-132 mg [Cible :123.5mg]	
Masse moyenne (20 Cp)	2.30 g- 2.64 g [Cible :2.47 g]	

❖ **Etape 9 : Conditionnement**

- Les comprimés sont conditionnés en blisters à l'aide de la blistéreuse UHLMAN, en respectant les paramètres critiques tels que le scellage, l'intégrité et la traçabilité. Les blisters sont ensuite transférés vers la ligne de conditionnement secondaire pour être insérés dans les étuis, accompagnés des notices, puis étiquetés et regroupés en cartons conformément aux spécifications du dossier de lot.

**Tableau II. 6: Paramètres de la blistéreuse.**

Paramètre	Limites
T° de scellage	170-190 °C
T° de formage 1er palier	100-120 °C
T° de formage 2ème palier	110-120 °C
T° de formage 3ème palier	115-125 °C
T° de refroidissement	20 °C

## II.5.1 Logigramme du procédé de fabrication

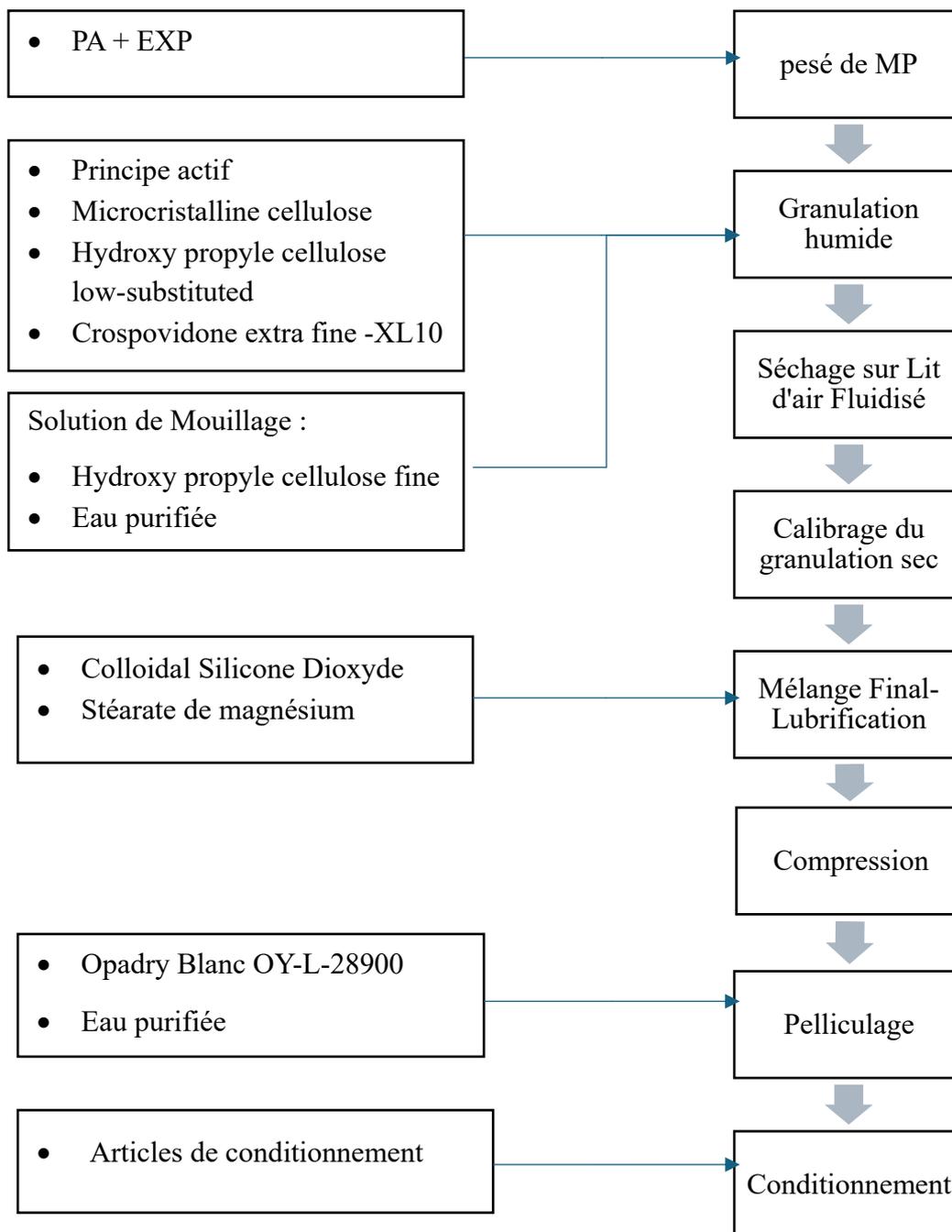


Figure II 2: logigramme du procédé de fabrication.

## II.6 Méthode de contrôle

### II.6.1 Contrôles effectués au local d'ICP

#### II.6.1.1 Aspect

20 comprimés sont inspectés visuellement sous lumière pour vérifier qu'ils sont blanc cassé, ronds, convexes, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans collage et décalottage.

#### **II.6.1.2 Masse moyenne**

Vingt comprimés sont pesés individuellement. La masse moyenne est calculée en additionnant les masses des comprimés et en les divisant par 20. Cette moyenne est ensuite comparée aux spécifications définies pour vérifier la conformité.

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = \frac{(x_1 + x_2 + \dots + x_{20})}{20}$$

#### **II.6.1.3 Uniformité de masse**

Chaque comprimé est pesé individuellement. La déviation de chaque comprimé par rapport à la masse moyenne est calculée. Les comprimés doivent satisfaire aux limites de déviation spécifiées.

#### **II.6.1.4 Dureté**

10 comprimés sont testés individuellement à l'aide d'un duromètre. La force nécessaire pour briser chaque comprimé est mesurée en N, ce qui permet de vérifier si la résistance mécanique des comprimés respecte les spécifications définies.

#### **II.6.1.5 Epaisseur**

L'épaisseur de chaque comprimé est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse pour vérifier la régularité dimensionnelle. Dix comprimés sont mesurés, et la moyenne ainsi que les écarts sont comparés aux spécifications définies.

#### **II.6.1.6 Désagrégation**

Les comprimés sont placés dans un appareil de désagrégation à 37 °C, simulant les conditions physiologiques. Le temps nécessaire à la désagrégation complète des comprimés est mesuré. Les comprimés doivent se désagréger sans résidu visible dans le temps spécifié par les spécifications du produit.

#### **II.6.1.7 Friabilité**

Un échantillon de comprimés est placé dans un testeur de friabilité. L'appareil fait tourner l'échantillon à 25 tours par minute pendant 4 minutes. Après cela, les comprimés sont retirés, dépoussiérés et pesés à nouveau. La perte de masse est calculée. Les comprimés doivent perdre moins de 1 % de leur poids initial pour être considérés comme conformes.

## II.6.2 Contrôles effectués au QCL [43]

### II.6.2.1 Dissolution

- **Appareillage :**
  - Balance analytique.
  - HPLC.
  - Appareil de dissolution.
- **Réactifs**
  - Acide chlorhydrique (37%).
  - Eau purifiée.
  - Acide trifluoroacétique.
  - Acétonitrile de qualité HPLC.
- **Conditions chromatographiques :**
  - Phase mobile : (acide trifluoroacétique : acétonitrile : eau purifiée), (1 :300 : 700).
  - Colonne : BDS HEPERSIL C18 (50 ×4.6) mm, 3um ou équivalent.
  - Débit :1.0 mL/min.
  - Détection Spectrophotomètre à 215 nm.
  - Volume injecté : 2,45ul.
  - Temps d'analyse : 2,5min.
  - Température :35C°.
  - Diluent : milieu de dissolution.
- **Conditions de dissolution :**
  - Milieu de dissolution : Solution d'acide chlorhydrique à 10,3 g/L.
  - Volume : 900 ml du milieu.
  - Vitesse de rotation : 50 tr/min.

- Temps : 30 minutes.
- Appareil : palette.
- Température : 37°C ± 0.5 °C.

- **Préparation du standard**

Préparer d'abord la solution mère en pesant avec précision 25 mg de substance active et mettre dans une fiole jaugée de 50 ml, en ajoutant 25 ml de milieu de dissolution, en soniques pendant 10 minutes, puis en complétant au trait et en homogénéisant ; on prélève ensuite 5,0 ml de cette solution, qu'on dilue à 50 ml avec le même milieu, qu'on homogénéise puis qu'on filtre à travers une membrane de nylon de 0,45 µm.

- **Préparation de l'échantillon**

Placer six comprimés chacun dans un récipient de dissolution contenant 900 ml de milieu de dissolution équilibré à 37 °C ± 0,5 °C et faire fonctionner selon les conditions spécifiées de dissolution. Prélever un échantillon de 20 ml au moment spécifié dans les conditions de dissolution, la palette rotative étant à au moins 1 cm de la paroi du récipient. Filtrer à travers un filtre en nylon de 0,45 µm.

Injecter environ 2 µl de diluant, de la solution étalon et des solutions d'échantillon dans le chromatographe et enregistrer les chromatogrammes.

On calcule le pourcentage de libération de PA, exprimée en pourcentage du contenu mentionné sur l'étiquette, en tenant compte de la pureté assignée du standard de travail (AWS) de PA :

$$\% \text{ dissolution (PA)} = \frac{A_s \times W_{\text{std}} \times DF_s \times P}{A_{\text{std}} \times LC \times DF_{\text{std}}}$$

Où :

**A<sub>s</sub>** : Aire du pic de PA obtenue avec la solution échantillon.

**A<sub>std</sub>** : Aire moyenne des pics de PA obtenus avec les solutions standards compatibles.

**W<sub>std</sub>** : Poids moyen du standard de PA (AWS) utilisé pour les solutions standards (mg).

**LC** : Dose indiqué de PA par comprimé.

**DF<sub>std</sub>** : Facteur de dilution standard.

**DF<sub>s</sub>** : Facteur de dilution échantillon.

**P** : Pureté nette du standard AWS de PA (%).

### II.6.2.2 Dosage

- **Appareil :**

- Balance analytique.

- HPLC.

- **Réactifs :**

- Acétonitrile, qualité HPLC.

- Eau purifiée.

- Acide méthanesulfonique.

- **Conditions chromatographiques :**

- Phase mobile : (Acide méthanesulfonique : Acétonitrile : eau purifiée) (0,75 :130 :870).

- Colonne : ZORBAX Eclipse XDB-C8 (150 × 4,6) mm, 5 µm ou équivalent.

- Débit : 2,0 ml/min.

- Détection spectrophotomètre à 215 nm

- Injection : 5 µL.

- Temps d'analyse : 5 fois le temps de rétention du PA.

- Température : 35 C°.

- Diluent : (acétonitrile : eau purifiée) (13 :87).

- **Préparation de standard :**

Peser avec précision environ 20 mg de principe actif dans une fiole jaugé de 20,0 ml.

Filtrer à travers un filtre en nylon de 0,45 µm.

- **Préparation de l'échantillon :**

Peser 20 comprimés et calculer le poids moyen. Prendre 10 comprimés pelliculés, correspondant à 500 mg de PA, et les transférer dans une fiole jaugée de 250 ml.

Ajouter environ 150 ml de diluant, puis agiter vigoureusement jusqu'à désintégration complète des comprimés. Sonique la solution pendant 10 minutes, puis la laisser reposer pendant 30 minutes. Prélever ensuite 10,0 ml de la solution obtenue, les diluer à 20,0 ml avec du diluant et bien mélanger. Enfin, filtrer la solution à travers un filtre en nylon de 0,45 µm.

Injecter environ 5 µl de chaque solution standard et échantillon dans le chromatographe et enregistrer les chromatogrammes.

On calcule le pourcentage de teneur en PA, en tenant compte de la teneur assignée du standard de PA dans la préparation standard :

$$\% \text{Dosage} = \frac{A_s \times W_{std} \times DF_s \times A_{wt} \times P}{A_{std} \times DF_{std} \times W_s \times LC}$$

Où :

$A_s$  : Aire du pic de PA obtenue avec la chromatographie de la solution échantillon.

$A_{std}$  : Aire moyenne des pics du standard de PA (AWS) obtenue avec les solutions standards compatibles.

$W_{std}$  : Poids moyen du standard de PA (AWS) utilisé dans les chromatogrammes standards (mg).

$W_s$  : Poids de l'échantillon (mg).

LC : Teneur indiquée en PA par comprimé (mg).

$A_{wt}$  : Poids moyen (mg).

$DF_{std}$  : Facteur de dilution du standard.

$DF_s$  : Facteur de dilution de l'échantillon.

P : Pureté nette du PA AWS (%).

### II.6.2.3 Recherche des impuretés

- **Appareils :**

- Balance analytique.

- HPLC.

- **Réactifs :**

- Acétonitrile qualité HPLC.

- Eau purifiée.

- Acide méthanesulfonique.

- **Condition chromatographique :**

- Phase mobile : (Acide méthanesulfonique : Acétonitrile : eau purifiée) (0,75 : 130 : 870).

- Colonne : ZORBAX Eclipse XDB-C8 (150 × 4,6) mm, 5 µm ou équivalent.

- Débit : 2,0 mL/min.

- Détection spectrophotomètre à 215 nm.
- Injection : 5 µL.
- Temps d'analyse : 2,5 fois le temps de rétention du PA.
- Rétention relative par rapport au PA (temps de rétention environ 6 min) :
  - Impureté D ≈ 0,4.
  - Impureté F ≈ 0,5.
- Température : 35 C°.
- Diluent : (acétonitrile : eau purifiée) (13 :87).

- **Préparation du standard :**

Peser avec précision environ 20 mg de PA AWS dans une fiole jaugée de 20 ml. La substance est ensuite dissoute à l'aide du diluant par sonication pendant 10 minutes. Une fois la dissolution complète, le volume est ajusté à 20 ml avec le même diluant, puis bien mélangé. Ensuite, 1,0 ml de cette solution est prélevé et dilué dans 100 ml de diluant, suivi d'un bon mélange. De cette nouvelle solution, 2,0 ml sont à leur tour dilués dans 10,0 ml de diluant et bien homogénéisés. Enfin, la solution obtenue est filtrée à travers un filtre en nylon de 0,45 µm avant utilisation.

- **Préparation de l'échantillon :**

Peser 20 comprimés et calculer le poids moyen. Ensuite, 10 comprimés, correspondant à 500 mg de PA, sont transférés dans une fiole jaugée de 250 ml. On ajoute environ 150 ml de diluant, puis on agite vigoureusement afin d'assurer la désintégration complète des comprimés. La solution est ensuite soumise à une sonication pendant 10 minutes, puis laissée au repos pendant 30 minutes. Après cela, 10,0 ml de la solution obtenue sont dilués dans 20 ml de diluant et bien mélangés. Enfin, la solution est filtrée à travers un filtre en nylon de 0,45 µm avant l'analyse.

Injecter environ 5 µl de chaque phase (blanc, diluant, standard et échantillon) dans le chromatographe et enregistrer les chromatogrammes.

On calcule le pourcentage de teneur (pour chaque impureté, utilisez la concentration de PA dans la préparation standard) :

$$\% \text{ Impureté} = \frac{A_{\text{imp}} \times W_{\text{std}} \times DF_{\text{s}} \times A_{\text{wt}} \times P}{A_{\text{std}} \times DF_{\text{std}} \times W_{\text{s}} \times LC}$$

Où :

**$A_{imp}$**  : Aire du pic de l'impureté non spécifiée obtenue avec le chromatogramme de la solution échantillon.

**$A_{std}$**  : Aire moyenne des pics de PA AWS obtenus avec les chromatogrammes des solutions standards compatibles.

**$W_{std}$**  : Poids moyen de PA AWS obtenue avec les chromatogrammes des solutions standards compatibles (mg).

**$W_s$**  : Poids de l'échantillon (mg).

**LC** : Teneur déclarée en PA par comprimé (mg).

**$A_{wt}$**  : Poids moyen (mg).

**$DF_{std}$**  : Facteur de dilution du standard.

**$DF_s$**  : Facteur de dilution de l'échantillon.

**P** : Pureté nette de PA AWS (%).

## **Chapitre III : optimisations du procédé de fabrication en cours de validation**

## **III.1 Introduction**

La fabrication des médicaments est un processus complexe et hautement régulé qui doit répondre à des exigences strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Dans ce contexte, plusieurs problèmes peuvent survenir, allant de la variabilité des dosages et des écarts de qualité à des inefficacités techniques et opérationnelles qui peuvent impacter tant les coûts que les délais de production. Ces difficultés, nécessitent une attention particulière pour garantir la conformité aux normes réglementaires et la sécurité des patients.

Pour remédier à ces problèmes, l'optimisation des procédures de fabrication s'impose comme une démarche stratégique essentielle. Cette optimisation repose principalement sur l'intégration d'innovations technologiques et méthodologiques issues de la recherche et développement (R&D). Grâce à la R&D, il devient possible d'identifier les causes profondes des défaillances, d'améliorer la précision des contrôles qualité et de moderniser les processus de production. Cette approche permet notamment de réduire la variabilité des produits, d'accroître la robustesse des procédés et de diminuer les coûts associés aux rejets et aux reprises de production.

Ainsi, en associant une analyse approfondie des problèmes existants à des initiatives innovantes d'optimisation, l'industrie pharmaceutique peut transformer ces défis en opportunités d'amélioration continue.

Ce chapitre présente les principaux problèmes rencontrés dans le processus de fabrication de ce produit et présente les solutions d'optimisation mises en œuvre, afin d'assurer une production plus fiable, efficace et conforme aux exigences de qualité internationales.

## **III.2 Optimisations apportées au procédé de fabrication en cours de validation**

### **III.2.1 Dans le séchage**

#### **❖ Problème 1 :**

Lors de l'étape de séchage, et plus précisément au moment du tamisage du grain, nous avons constaté un phénomène de gonflement des particules. Ce gonflement rendait le passage des grains à travers le tamiseur difficile, ralentissant l'opération et risquant d'affecter l'homogénéité du lot. Cette observation nous a alertés sur une possible instabilité du produit intermédiaire à ce stade du procédé.

#### **➤ Optimisation apportée :**

Après analyse du processus, nous avons identifié que le gonflement était lié à un refroidissement passif du grain entre les deux phases de séchage. L'arrêt temporaire entre le premier cycle de séchage et le tamisage entraînait une baisse progressive de la température du grain. Ce refroidissement favorisait la condensation de l'humidité résiduelle à la surface ou une légère reprise d'humidité depuis l'environnement, ce qui modifiait la texture des grains et nuisait à leur écoulement.

Pour remédier à ce problème, on a revu la séquence du procédé. Au lieu de réaliser un premier séchage de 50 minutes suivi d'un tamisage, puis d'un second séchage complémentaire de 10 minutes, nous avons opté pour un séchage continu de 60 minutes, immédiatement suivi du tamisage. Cette nouvelle approche a permis de maintenir une température homogène du grain, d'éviter toute reprise d'humidité, et de faciliter nettement le tamisage.

Grâce à cette optimisation, nous avons non seulement éliminé le problème de gonflement des grains, mais également amélioré la fluidité du procédé et la qualité du produit intermédiaire. Ce changement a contribué à renforcer la robustesse de cette étape critique dans la fabrication.

#### ❖ **Problème 2 :**

À l'issue de l'étape de séchage, nous avons procédé à la mesure du taux d'humidité résiduelle du grain. Les résultats obtenus ont révélé une valeur largement supérieure à la norme attendue, fixée entre [2 % et 3,5 %]. Ce taux excessif d'humidité pouvait compromettre la stabilité du produit, nuire à la qualité des étapes suivantes (comme la compression), et favoriser l'apparition de défauts tels que le décalottage ou des variations de poids.

#### ➤ **Optimisation apportée :**

Après cette observation, nous avons mené une investigation sur les paramètres de séchage appliqués. Il est apparu que la durée de séchage initiale était insuffisante pour garantir l'élimination complète de l'humidité résiduelle. Cette limitation pouvait être liée aux caractéristiques du lot traité ou à des conditions de fonctionnement spécifiques à l'échelle industrielle.

Suite aux différents essais réalisés, nous avons ajusté le paramètre de temps de séchage en l'allongeant de 10 minutes afin de corriger cette situation, tout en maintenant un contrôle strict des conditions opératoires (température, débit d'air, homogénéisation). Cette modification a permis d'abaisser le taux d'humidité de manière significative : de 24,283 % avant optimisation

à 3,095 % après l'ajustement, soit une valeur parfaitement conforme aux spécifications attendues.

Bien que cette optimisation puisse sembler simple, elle a eu un impact déterminant sur la suite du procédé. En réduisant l'humidité résiduelle à un niveau approprié, nous avons pu éviter les défauts constatés précédemment, améliorer la compressibilité du mélange, et renforcer la stabilité globale du produit au cours des étapes suivantes.

### **III.2.2 Dans la compression**

#### **❖ Problème 3 :**

Lors de l'étape de compression, nous avons observé des défauts physiques sur les comprimés, en particulier un phénomène de décalottage ainsi qu'une sécabilité excessive. Ces défauts mécaniques altéraient l'aspect extérieur des comprimés et pouvaient affecter leur intégrité au cours des étapes de conditionnement ou de transport. Cette situation a mis en évidence un manque de robustesse mécanique du comprimé, nécessitant une réévaluation des paramètres de compression.

#### **➤ Optimisation apportée :**

Afin d'identifier l'origine de ces défauts, nous avons mené une série d'investigations sur la machine de compression et les réglages appliqués. L'analyse a montré que la force de compression utilisée était trop élevée, ce qui provoquait un stress excessif sur le comprimé. Cette pression excessive fragilisait la structure interne du comprimé, le rendant plus susceptible de se casser ou de perdre sa coiffe (décalottage), notamment au démoulage ou à la manipulation.

Pour corriger ce problème, on a procédé à un ajustement progressif de la force de compression. Des tests successifs ont été réalisés afin de déterminer la valeur optimale permettant d'assurer une bonne cohésion interne du comprimé tout en préservant son aspect visuel. Grâce à cette optimisation, nous avons obtenu des comprimés rigides, stables, visuellement conformes, et ne présentant plus ni cassures ni décalottage. Ce réglage a été validé lors de la fabrication des lots industriels et a permis d'améliorer de façon significative la qualité finale du produit.

#### **❖ Problème 4**

Lors du contrôle qualité effectué en cours de la compression des comprimés, nous avons constaté que certains résultats de dosage étaient en dehors des spécifications attendues. Cette observation a soulevé des interrogations sur la performance du procédé de fabrication à

l'échelle industrielle, notamment en ce qui concerne la maîtrise de la teneur en principe actif dans les unités produites.

➤ **Optimisation apportée**

Pour en identifier la cause, nous avons réalisé une investigation approfondie sur l'ensemble des étapes du procédé. L'analyse a révélé que des pertes de matière active survenaient lors de la fabrication, principalement au cours des phases de transfert, de mélange ou à cause de l'adhésion de la poudre aux équipements. Ces pertes avaient pour effet de diminuer légèrement la quantité réelle de substance active incorporée dans les comprimés.

Afin de compenser cet écart et d'assurer des résultats de dosage conformes aux attentes, on a revu les critères de poids appliqués en compression. La plage initiale de [120,7 mg à 125,7 mg], avec une cible de 122,7 mg, a été remplacée par une nouvelle plage de [116,85 mg à 128,5 mg], avec une cible de 123 mg. Cette modification a été mise en œuvre lors de la fabrication des trois lots de validation. Les résultats obtenus ont démontré que cette optimisation permettait de stabiliser les dosages et de garantir la fiabilité du procédé à l'échelle industrielle.

## **Chapitre IV : Résultats et Discussions**

## IV.1 Résultat du contrôle de mélange final

Sur les mélanges finaux des trois lots de validation, des contrôles de dosage ont été réalisés pour vérifier l'uniformité, l'homogénéité et la conformité en principe actif, ainsi qu'une analyse de l'humidité résiduelle afin de s'assurer du respect des spécifications et de la stabilité du produit.

### IV.1.1 Dosage

L'analyse des résultats de dosage du mélange final pour les trois lots de validation montre une conformité globale aux spécifications établies, à savoir une teneur comprise entre 95,0 % et 105,0 %. Ces résultats traduisent un bon contrôle du procédé de fabrication.

Le contenu moyen est de 99,5 %, ce qui est très proche de la valeur cible théorique, indiquant une efficacité dans la répartition du principe actif lors du mélange. De plus, les valeurs minimales (95,7 %) et maximales (103,8 %) restent largement dans les limites d'acceptation, sans tendance à la sous- ou sur dosage.

Le tableau IV.1 regroupe les résultats de contrôle de dosage du mélange final pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 1: Résultats de contrôle de dosage de mélange final pour les 03 lots de validation.**

Nom du produit	Comprimé pelliculé			
Lot de validation		1 <sup>er</sup> lot	2 <sup>ème</sup> lot	3 <sup>ème</sup> lot
Etape	Mélange final			
Test	Dosage			
Critère d'acceptation du protocole	Spécifications		95,0-105,0%	
	% RSD		Pas plus de 3,0%	
	Résultats (%)			
Haut	1	96,0	96,2	101,9
	2	95,8	96,2	100,8
	3	95,6	103,8	100,2
Milieu	1	95,8	100,3	99,5
	2	95,6	100,3	100,1
	3	95,3	101,4	99,9
	4	96,1	101,2	100,7
Bas	«	96,4	99,5	100,3
	2	95,7	95,7	100,2
	3	95,5	100,8	99,3
	Contenu moyen	95,8	99,5	100,3

	Contenu minimal	95,3	95,7	99,3
	Contenu maximale	96,4	103,8	101,9
	Ecart type (Std. Dev.)	0,3	2,6	0,7
	%RSD	0,3	2,7	0,7

#### IV.1.2 Humidité résiduelle

Le test d'humidité résiduelle a été effectué et validé par l'assurance qualité (AQ) sur ces lots, car il s'agit de lots de validation.

Les résultats validés par AQ montrent des valeurs respectivement de 3,095 %, 2,795 % et 2,668 %, confirmant ainsi la conformité des lots aux spécifications.

Ces résultats indiquent que le processus de séchage est maîtrisé et que les conditions opératoires appliquées permettent d'obtenir une humidité résiduelle constante et conforme aux critères d'acceptation.

Le tableau IV.2 regroupe les résultats d'humidité résiduelle du mélange final pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 2: Résultats d'humidité résiduelle du mélange final pour les 03 lots de validation.**

Paramétré de séchage lors de mélange final	1 <sup>er</sup> lot	2 <sup>eme</sup> lot	3 <sup>eme</sup> lot
Humidité résiduelle	3,095%	2,564%	2,787%
HR Validé par AQ	3,095%	2,795%	2,668%

#### IV.2 Résultats du contrôle des comprimés en cours de compression (comprimés nus)

Lors de la compression des trois lots de validation, des contrôles en cours de production ont été effectués sur les comprimés pour vérifier la masse, l'épaisseur et la dureté, tandis que des échantillons ont été envoyés au laboratoire de contrôle qualité pour des analyses complémentaires afin de s'assurer leur conformité aux spécifications.

##### IV.2.1 Masse moyenne

La masse moyenne a été évaluée sur 20 comprimés pour chacun des trois lots. Les moyennes obtenues sont respectivement de 0,122 g pour le 1er lot, 0,120 g pour le 2e lot et 0,120 g pour le 3e lot, ce qui est conforme à la cible fixée à 0,120 g.

Les valeurs minimales et maximales observées dans chaque lot restent toutes comprises dans l'intervalle d'acceptation de 0,114 g à 0,126 g.

Le tableau IV.3 regroupe les résultats de la masse moyenne des comprimés nus pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 3: Résultats de la masse moyenne des comprimés nus pour les 03 lots de validation.**

Masse g			
Comprimé NO.	1 <sup>er</sup> lot	2 <sup>ème</sup> lot	3 <sup>ème</sup> lot
1	0,122	0,123	0,120
2	0,122	0,123	0,120
3	0,122	0,121	0,118
4	0,122	0,121	0,120
5	0,121	0,118	0,120
6	0,122	0,121	0,121
7	0,122	0,122	0,121
8	0,123	0,123	0,122
9	0,120	0,121	0,120
10	0,121	0,120	0,118
11	0,121	0,121	0,120
12	0,120	0,118	0,120
13	0,120	0,121	0,120
14	0,121	0,122	0,120
15	0,121	0,121	0,119
16	0,123	0,123	0,119
17	0,122	0,122	0,119
18	0,122	0,119	0,119
19	0,121	0,119	0,119
20	0,122	0,120	0,119
Min	0,120	0,118	0,118
Max	0,123	0,123	0,122
Moyenne	0,122	0,120	0,120

#### IV.2.2 Epaisseur

Les épaisseurs mesurées sur 10 comprimés de chaque lot varient entre 2,68 mm et 2,89 mm. Les moyennes sont respectivement de 2,81 mm pour le 1er lot, 2,73 mm pour le 2e lot et 2,76 mm pour le 3e lot. Toutes les valeurs sont inférieures à la limite spécifiée de 3,30 mm.

Le tableau IV.4 regroupe les résultats de mesure des épaisseurs des comprimés nus pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 4: Résultats de mesure des d'épaisseur des comprimés nus pour les 03 lots de validation.**

Epaisseur Mm	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Min	Max	Moy
1 <sup>er</sup> lot	2,78	2,79	2,80	2,81	2,82	2,83	2,84	2,78	2,80	2,83	2,78	2,84	2,81
2 <sup>ème</sup> lot	2,73	2,70	2,68	2,75	2,71	2,76	2,74	2,73	2,77	2,75	2,68	2,77	2,73
3 <sup>ème</sup> lot	2,81	2,70	2,75	2,78	2,72	2,74	2,78	2,79	2,70	2,80	2,70	2,81	2,76

### IV.2.3 Dureté

Les valeurs moyenne des dureté mesurées sont de 63 N pour le 1er lot, 39 N pour le 2e lot et 36 N pour le 3e lot. Toutes ces valeurs se situent dans l'intervalle d'acceptation défini entre 25 N et 125 N, l'ensemble des lots est donc conforme aux spécifications.

Le tableau IV.5 regroupe les résultats de la mesure de dureté des comprimés nus pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 5: Résultats de la mesure de dureté des comprimés nus pour les 03 lots de validation.**

Dureté N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Min	Max	Moy
1 <sup>er</sup> lot	57	60	62	64	66	68	59	63	65	67	57	68	63
2 <sup>ème</sup> lot	36	45	40	38	31	34	47	42	34	37	31	47	39
3 <sup>ème</sup> lot	37	35	41	38	31	36	30	34	38	40	30	41	36

### IV.2.4 Dosage

Les résultats obtenus pour les trois lots analysés se situent tous dans les limites spécifiées, comprises entre 95,0 % et 105,0 %. Les teneurs moyennes sont respectivement de 98,5 % pour le lot 1, 103,3 % pour le lot 2 et 100,6 % pour le lot 3. L'écart-type pour chaque lot est inférieur ou égal à 1,0, et les pourcentages de variation relative (%RSD) sont tous inférieurs à 5 %, respectant ainsi les critères d'acceptation définis dans le protocole.

Le tableau IV.6 regroupe les résultats de dosage des comprimés nus pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 6: Résultats de dosage des comprimés nus pour les 03 lots de validation.**

Nom du produit	Comprimé non pelliculé			
Lot de validation		1 <sup>er</sup> lot	2eme lot	3eme lot
Critère d'acceptation du protocole	Spécifications		95,0-105,0%	
	%RSD		Pas plus de 5,0%	
	Résultats (%)			
Haut	1	97,6	104,2	101,2
	2	97,7	104,4	99,8
	3	98,3	103,7	100,9
Milieu	1	97,7	103,7	98,8
	2	99,4	102,2	100,5
	3	99,1	103,4	100,7
Bas	1	98,7	102,1	100,9
	2	98,7	103,2	102,3
	3	98,9	102,8	100,2
	Contenu moyen	98,5	103,3	100,6
	Contenu minimal	97,6	102,1	98,8
	Contenu maximale	99,4	104,4	102,3
	Ecart type (Std. Dev.)	0,6	0,8	1,0
	%RSD	0,7	0,8	1,0

#### IV.2.5 Dissolution

L'étude de dissolution menée sur le 1er lot de validation a donné des résultats allant de 94 % à 101 %, avec un contenu moyen de 98 %. Tous les comprimés testés dépassent largement le critère d'acceptation fixé à 80 % en 30 minutes.

Le tableau IV.7 regroupe les résultats de dissolution des comprimés nus pour le 01 lot de validation :

**Tableau IV. 7: Résultats de dissolution des comprimés nus pour le 1er lot de validation.**

Nom du produit	Comprimé non pelliculé	
Lot de validation		1 <sup>er</sup> lot
Critère d'acceptation du protocole	Pas moins de 80% (Q)	
	Résultats (%)	
Comprimés	1	98
	2	98
	3	94
	4	99
	5	98
	6	101
	Contenu moyen	98
	Contenu minimal	94
	Contenu maximale	101

### IV.3 Comprimés pelliculés

Pour les comprimés pelliculés des trois lots de validation, les tests de dosage, de dissolution et de teneur en impuretés ont été réalisés au laboratoire de contrôle qualité afin de vérifier leur conformité aux spécifications.

#### IV.3.1 Dosage

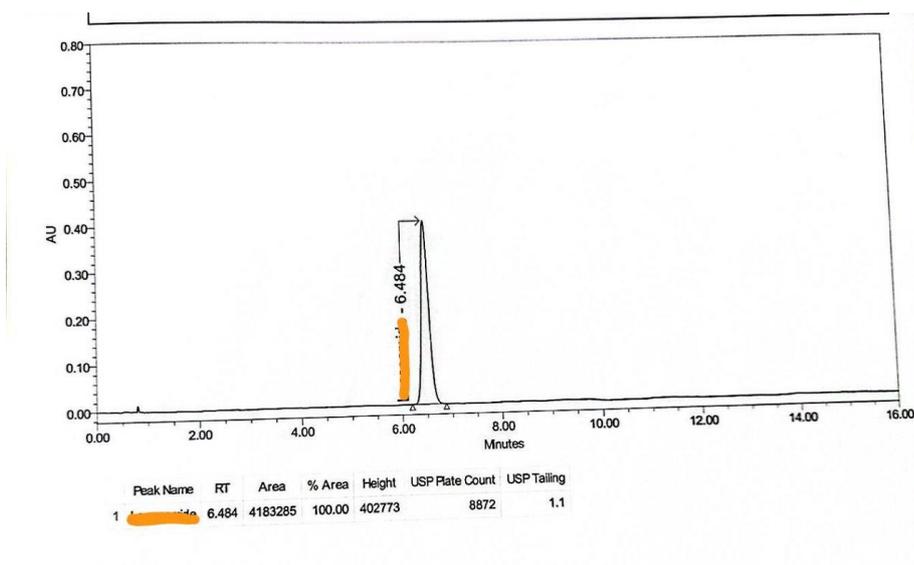
Les résultats de dosage des trois lots sont conformes aux spécifications (95,0–105,0 %), avec un contenu moyen de 96,5 %, 100,25 % et 98,4 %. Le %RSD reste inférieur à 1 % pour tous les lots, traduisant une bonne homogénéité du principe actif.

Le tableau IV.8 regroupe les résultats de dosage des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 8: Résultats de dosage des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.**

Nom du produit	Comprimé pelliculé			
Lot de validation		1 <sup>er</sup> lot	2eme lot	3eme lot
Critère d'acceptation du protocole	Spécifications		95,0-105,0%	
	%RSD		Pas plus de 3,0%	
	Résultats (%)			
Comprimé	1	96,3	99,29	97,55

	2	97,2	100,95	98,68
	3	95,9	100,51	98,97
	Contenu moyen	96,5	100,25	98,4
	Contenu minimal	95,9	99,29	97,55
	Contenu maximale	97,2	100,95	98,97
	Ecart type (Std. Dev.)	0,6	0,37	0,76
	%RSD	0,7	0,65	0,65



**Figure IV. 1 : chromatogramme de l'échantillon de dosage des comprimés pelliculés.**

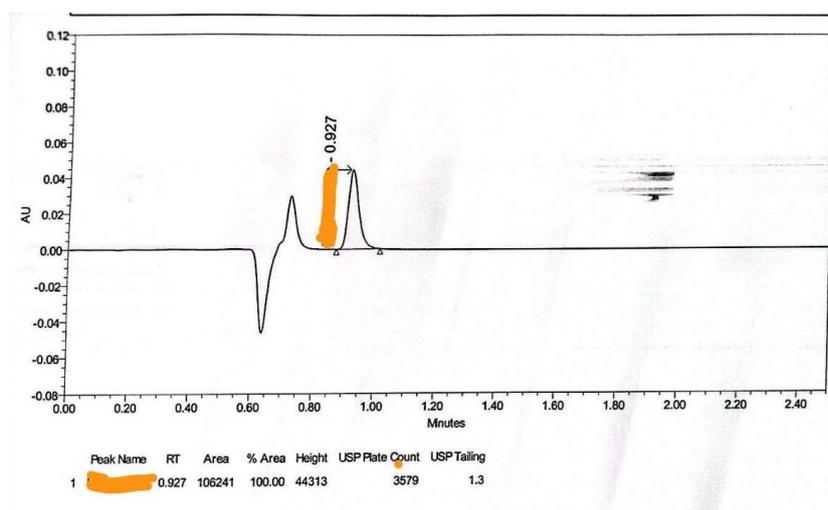
### IV.3.2 Dissolution

Les essais de dissolution réalisés à 30 minutes montrent que tous les lots dépassent largement la limite minimale de 80 %, avec des contenus moyens de 100,3 % (lot 1), 101,9 % (lot 2) et 99,8 % (lot 3). Ces résultats indiquent une libération rapide et complète du principe actif.

Le tableau IV.9 regroupe les résultats de dissolution des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 9: Résultats de dissolution des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.**

Nom du produit		Comprimé pelliculé		
Lot de validation		1er lot	2eme lot	3eme lot
Critère d'acceptation du protocole	Pas moins de 80 % (Q)			
Comprimé	Résultats (%)			
	1	98,6	102,64	97,47
	2	99,6	104,72	98,97
	3	100,96	98,77	98,27
	4	102,48	100,76	98,54
	5	100,56	104	102,56
	6	101,85	100,21	102,87
	Contenu moyen	100,3	101,9	99,8
	Contenu minimal	98,6	98,8	97,5
	Contenu maximale	102,48	104,72	102,87



**Figure IV. 2 : chromatogramme de l'échantillon de dissolution des comprimés pelliculés.**

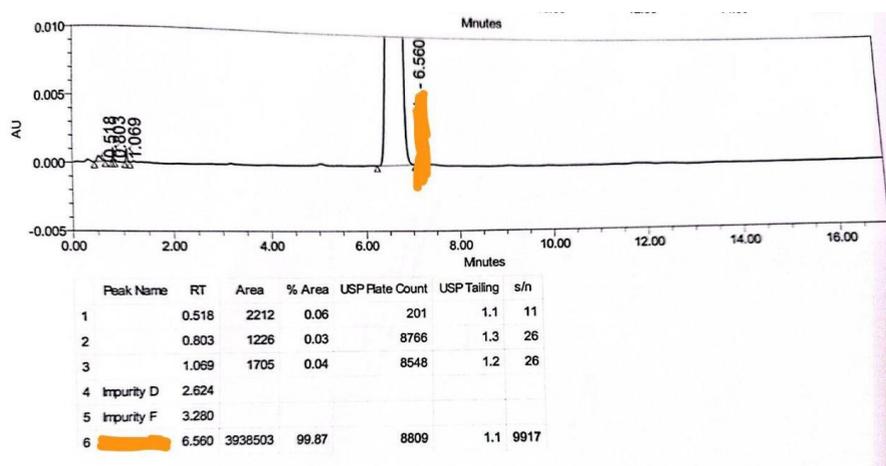
### IV.3.3 Recherche des impuretés

Les résultats obtenus montrent que toutes les impuretés détectées dans les lots testés sont inférieures aux spécifications établies. Aucun dépassement de la limite de 0,2 % pour les impuretés non spécifiées ni de 0,1 % pour l'impureté totale n'a été observé. De plus, aucune impureté n'a été détectée dans le troisième lot, ce qui témoigne de la bonne qualité du produit.

Le tableau IV.10 regroupe les résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation :

**Tableau IV. 10: Résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.**

Nom de produit	Comprimé pelliculé			
Numéro de lot		1er lot	2eme lot	3eme lot
Test	Impuretés			
	Spécification	Résultats (%)		
Impureté non spécifiée	Pas plus de 0,2%	0,03	0.0387	N'a pas été détectée
Impureté totale	Pas plus de 0,1%	0,1	0.0387	N'a pas été détectée



**Figure IV. 3 : Chromatogramme de l'échantillon de recherche des impuretés des comprimés pelliculés.**

#### IV.4 Interprétation des résultats

Les résultats de contrôle qualité obtenus aux différentes étapes du procédé (mélange final, compression et pelliculage) confirment la conformité du produit et la bonne maîtrise du procédé de fabrication. Le dosage du mélange final, des comprimés non pelliculés et pelliculés reste dans les spécifications (95–105 %), témoignant d'une bonne homogénéité du mélange et d'une répartition uniforme du principe actif. Le taux d'humidité résiduelle, stable et conforme, valide l'efficacité du séchage. Les tests de dissolution révèlent une libération efficace, supérieure à 80 % en 30 minutes, traduisant une dissolution rapide et une bonne disponibilité du principe actif. Les caractéristiques physiques (masse, dureté, épaisseur) sont stables et

reproductibles. Enfin, l'analyse des impuretés met en évidence des niveaux très faibles, largement en dessous des limites réglementaires, assurant ainsi la sécurité du produit. Ces résultats valident les optimisations apportées et confirment la capacité du procédé à produire des lots conformes, sûrs et efficaces.

## CONCLUSION

Ce mémoire a porté sur l'optimisation d'un procédé de fabrication pharmaceutique en phase de validation, appliqué à un médicament destiné à la commercialisation. À travers une démarche rigoureuse et structurée, l'objectif a été de renforcer la robustesse du procédé tout en garantissant sa conformité réglementaire et sa reproductibilité à l'échelle industrielle.

Dans un premier temps, une analyse détaillée du procédé existant a permis d'identifier les étapes critiques susceptibles d'impacter la qualité du produit fini. Sur la base de cette évaluation, une phase d'optimisation ciblée a été initiée. Elle a consisté en des ajustements précis, incluant la modification du cycle de séchage, l'ajustement des paramètres de compression, ainsi que l'adaptation du poids unitaire. Ces modifications ont été conçues pour maîtriser davantage les variabilités observées et garantir un procédé plus stable et fiable.

Les résultats analytiques obtenus à l'issue de la fabrication des trois lots de validation ont confirmé la pertinence des optimisations mises en œuvre : chacun des lots a démontré une conformité totale aux spécifications pharmaceutiques établies, traduisant une amélioration significative en termes de qualité, reproductibilité et contrôle du procédé.

Par ailleurs, cette démarche s'est appuyée sur des principes fondamentaux de gestion des risques, une analyse critique des données et une collaboration interdisciplinaire entre les équipes de production, de qualité, de développement et d'assurance qualité. Ce travail a permis de garantir non seulement la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), mais également la sécurité du patient, finalité essentielle de toute activité pharmaceutique.

Dans la continuité de cette validation réussie, une étude de stabilité réglementaire sera engagée, conformément aux lignes directrices du ministère de l'industrie pharmaceutique MIP. Elle visera à évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini sur toute sa durée de vie, dans différentes conditions climatiques. Une fois cette étape complétée, l'ensemble du dossier d'enregistrement (Autorisation de Mise sur le Marché) sera constitué en vue de sa soumission auprès des autorités compétentes.

Ce projet nous a offert l'opportunité de mettre en pratique les exigences réglementaires propres au développement pharmaceutique, tout en intégrant pleinement les concepts

d'amélioration continue, pierre angulaire de la culture qualité dans l'industrie. Il constitue une expérience à forte valeur ajoutée, tant sur le plan technique que professionnel, en lien direct avec la responsabilité de garantir des médicaments sûrs, efficaces et de qualité pour les patients.

## Références

- [1] : Leem. (2018). Repères sur la production pharmaceutique (Éd. Janvier 2018). <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/Reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janv2018.pdf>
- [2] : Encyclopédie de sécurité et de santé au travail - 3e édition française chapitre 79.
- [3] : Article L.511-1 du code de la santé publique, en France.
- [4] : Grassier J et HAZIZ C-M, 2000. Biologie, nutrition, alimentation. Science médicosociale. Edition Masson, Paris p.370.
- [5] : Gagnault (G.-A.). 1982, Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris, pp: 75.
- [6] : Pharmacologie & thérapeutique - IFSI. (2023). Royaume-Uni : Editions Ellipses.
- [7] : Talbert, M., Willoquet, G., et Labayle, D., 2001. Guide pharmaco. Edition Lamare. France. pp : 25-44
- [8] : Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2: Validation.
- [9] : EL KENDI Pharmaceutical Manufacturing. SOP de validation – Procédure opératoire standard [Document interne]. EL KENDI.
- [10] : Patil, D. M., Joshi, V., Kunam, V., S., & Begum, T. (s.d.). Industrial Pharmacy II (p. 69). JEC Publication.
- [11] : Brossard D., Charrueau C., Chaumeil J.-C., Crauste-Manciet S., Le Hir A. (2016). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 10<sup>e</sup> éd., p. 4, Lavoisier.
- [12] : Brossard D., Charrueau C., Chaumeil J.-C., Crauste-Manciet S., Le Hir A. (2016). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 10<sup>e</sup> éd., p. 261, Lavoisier.
- [13] : ISO 9000 :2015 – Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire.

- [14] : Le Hir, Alain, et al. Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Royaume-Uni, Elsevier Health Sciences France, 2011.
- [15] : Organisation mondiale de la Santé. (2003). Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (Rapport technique n° 908, annexe 4). Genève : OMS.
- [16] : Guide BPF Chapitre5 : Production.
- [17] : Guide BPF Directrice 15 : Qualification et Validation.
- [18] : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2008). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Quality System Q10. ICH. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
- [19] : Organisation internationale de normalisation. (2015). ISO 9001 :2015 – Systèmes de management de la qualité – Exigences. ISO.
- [20] : Chouchana L., Dussaule N. (2024). Méga Guide Pharmaco Infirmier : L'indispensable pour l'administration et la surveillance du traitement ! Elsevier Masson, France, p. 21.
- [21] : Aiache, J., Beyssac, E., Cardot, J., Hoffart, V., Renoux, R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament. France : Elsevier Masson.
- [22] : Melle Merriane RAYNAND; validation du procédé de fabrication dans l'industrie Pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales; université de LIMOGES, faculté de Pharmacie (2011).
- [23] :J. M. Dietrick and B.T. Loftus, "Regulatory Basis for Process Validation" in Pharmaceutical Process Validation, R.A. Nash and A. H. Wachter, Eds. (Marcel Dekker New York, NY, 3rd ed., 2003) p. 43.
- [24] : Santé Canada, Inspectorat de la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments.2009. Directives sur la Validation des Formes Posologiques Pharmaceutiques. GUI-0029.
- [25] : Version finale de l'annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratique de fabrication intitulée qualification et validation septembre 2001.
- [26] : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2005). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management Q9. ICH. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

- [27] : ministère des Solidarités et de la Santé. Plan de gestion des risques (PGR) [Internet]. 2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-etmaladies/medicaments/glossaire/article/plan-de-gestion-des-risques-pgr>.
- [28] : Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicamentsfaisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicamentsfaisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2).
- [29] : IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017.
- [30] : AM. CHAUVEL – méthodes et outils pour résoudre un problème. 30 outils pour améliorer la qualité de votre organisation – Paris Dunod 1996.
- [31] : Samira Nehari. Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue. Sciences pharmaceutiques. 2021.
- [32] : Santé Canada, Inspectorat de la Direction Générale des Produits de Santé et des Ali-ments.2009. Directives sur la Validation des Formes Posologiques Pharmaceutiques. GUI-0029.
- [33] : EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines – Annex 15: Qualification and Validation Bruxelles, 2015. Disponible sur: <https://health.ec.europa.eu>
- [34] : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2009). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2). ICH. Disponible sur: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf)
- [35] : D'après le mémoire “Optimisation du procédé de fabrication d'un médicament” – Université de Médéa (2020).
- [36] : ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication – 2019. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)
- [37] : Minitab. Solutions pour l'industrie pharmaceutique. [www.minitab.com](http://www.minitab.com)
- [38] : Ms Pharma, Missions and vision, <https://www.mspharma.com/en/mission-and-vision>.
- [39] : Ms Pharma, Global presence, <https://www.mspharma.com/global-presence>
- [40] : EL KENDI Industrie Pharmaceutique. (2025). Données internes du département Recherche et Développement [Document interne]. Alger, Algérie.

[41] : EL KENDI Pharmaceutical Manufacturing. Protocole de validation du procédé de fabrication. [Document interne]. EL KENDI.

[42] : EL KENDI Pharmaceutical Manufacturing. Dossier de lot de fabrication du produit. [Document interne]. EL KENDI.

[43] : EL KENDI Pharmaceutical Manufacturing. Méthode de contrôle qualité du produit. [Document interne]. EL KENDI.