

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

La validation de processus de fabrication de forme sèche

**Thèse de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie
Session : Juin 2018**

Présenté par :
**Ait Amir Cylia
Bezziou Meriem.**

Encadré par :
- Dr. BENGHEZAL. I Maitre-assistant en biophysique pharmaceutique.

Devant le jury :
**- Présidente : Dr. Benhamida. S
- Examineur : Dr. Regabi. F
- Examineur : Dr Djellouli. S**

**Maitre-Assistant en Pharmacologie
Maitre-assistant en biophysique pharmaceutique.
Maitre-Assistant en Pharmacologie**

Remerciement:

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*Au **Dr. Benghezal***

Nous vous remercions pour sa gentillesse, son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail. Merci d'avoir trouvé le temps de lire et de corriger notre travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions



Dédicace :

Je dédie ce modeste travail à :

A mes parents aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes frères Khalil, Toufik, Nabil, mes sœur : Sabiha, Hamida, Khadidja, Ibtissem, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée.

Pour les enfants: Tesnime, Malak, djannah, Yanis, Youcef, Idriss, Abd el mouiz.

A mes chers amis : Latifa, Meriem Djouak, Amina, Yassmine, Sihem, Kawther, Chams, Khadidja Salahpour leur amitié et leur sympathie.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.



Dédicace :

A mes Parents, je vous dédie ce travail et je vous remercie de votre soutien permanent, de vos encouragements, vos instructions précieuses tout au long de ces années, votre savoir-faire et de vos sacrifices extraordinaires, vous avez la plus grande part dans ma réussite merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mon frère Ali et mes sœur Imane et Amira, merci pour tout ; et bien sûr, je remercie du fond du cœur mon mari mon soutien moral qui a toujours su m'écouter, m'encourager dans les moments de doute et m'aider tout le temps ; merci pour la confiance que tu m'as porté pour l'amour que tu m'éprouve, j'en serai reconnaissant éternellement.

A toute ma famille et ma belle-famille.



Liste des abréviations

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

BPF Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA Corrective Action / Preventive Action

CE Communauté européenne

CFR Code of Federal Regulations

CQAs Attributs qualités critiques

EMA / EMA European Medicinal Agency

EU European Union

FAT Factory Acceptance Test

FDA Food and Drug Administration

(c)GMP (current) Good Manufacturing Practices

ICH International Conference on Harmonization

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PAT Process Analytical Technology

PIC Pharmaceutical Inspection Convention

PIC/S Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

PQR Revue Qualité Périodique

QC Qualification à la Conception

QI Qualification à l'Installation

QO Qualification Opérationnelle

QRM Quality Risk Management

SAT Site Acceptance Test

VMP Plan Maître de Validation (Validation Master Plan)

VPLa validation d'un procédé.

SQP Système de qualité pharmaceutique.

CPP Paramètres de processus critiques.

QbD Quality by design

QTPP Profil de produit cible critique

CQA Attribut qualité critique

R & D Recherche et développement

IPC in process control

SUPAC Scale up and postapproval changes

PAC Modification après approbation

PA Principe actif

SUPAC-SS Scale up and postapproval changes Nonsterile Semisolid Dosage Forms

SUPAC-IR Scale up and postapproval changes Immediate Release Solid Oral Dosage Forms

SUPAC-MR Scale up and postapproval changes Modified Release Solid Oral Dosage Forms

CPV Vérification continue des processus

ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CCUCahier des charges de l'utilisateur

USL Limite de spécification supérieure

LSL Limite de spécification inférieure

Liste des figures:

Figure 01: schéma du déroulement d'un processus de fabrication

Figure 02: schéma de processus générale de gestion de risque qualité selon ICH Q9.

Figure 03: schéma illustrant le système de qualité pharmaceutique selon ICH Q10.

Figure 04: schéma illustrant le système de qualité pharmaceutique.

Figure 05: les étapes de la validation du processus de fabrication selon FDA

Figure 06: schéma illustrant les types de validation des processus.

Figure 07: schéma illustrant un préleveur de poudre à une petite quantité.

Figure 08: schéma illustrant un préleveur pour poudre cohésives

Figure 09: Organigramme de fabrication d'un comprimé pelliculé (granulation humide a lit fluidisé).

Figure 10: Exemple de diagramme cause à effet.

Figure 11 : Un organigramme du processus de fabrication d'un comprimé nue.

Figure 12 : Stratégie de validation des opérations d'emballage.

Figure 13 : Disposition typique pour ligne de conditionnement de forme solide à haute vitesse.

Figure 14: Schéma illustrant la qualification des équipements.

Figure 15 : Exemple des types de mélangeurs.

Figure 16 : Exemple de type de granulateur utilisé en industrie pharmaceutique.

Figure 17 : Exemple de séchoir utilisé en industrie pharmaceutique.

Figure 18 :Arbre décisionnel de la validation et maitrise des changements.

Figure19 : Exemple d'histogramme.

Figure 20 : Exemple du graphique six sigma.

Figure 21 : Exemple d'une boîte à moustache.

Figure 22 : schéma qui représente la carte de contrôle.

Figure 23 : la capacité des processus.

Figure 24 : Capacité de deux procédés au regard de leur centrage.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Exemple de temps de stockage maximum sans données de temps de maintien

Tableau 2: Exemples d'étapes et de tests pouvant être envisagés, pour la détermination de la durée de stockage.

Tableau 3: Propriétés physicochimiques et pharmacologiques du principe actif.

Tableau 4: Les étapes clé du développement d'un procédé de fabrication.

Tableau 5: Variables de contrôle et attributs qualité : exemple appliqué à la fabrication d'un comprimé pelliculé puis dragéifié.

Tableau 6: Exemple de matrice d'influence simplifiée.

Tableau 7: Étapes du processus critique sélectionnées (comprimé nue).

Tableau 8: Étapes du processus critique sélectionnées (comprimé enrobé).

Tableau 9: Influence de certaines caractéristiques chimiques du principe actif sur la qualité du médicament.

Tableau 10: Influence de certaines caractéristiques physique du principe actif sur la qualité du médicament.

Tableau 11: L'interprétation des études de capabilité

Table des matières :

INTRODUCTION :	1
I-CONTEXTE REGLEMENTAIRE :	2
I.1-Processus de fabrication :	2
I.2-Application de la validation :	2
I.3-Intérêt de la validation :	3
I.4-HISTORIQUE DE LA VALIDATION :	3
I.5-Bases réglementaires en vigueur :	4
I.5.1-BPF européen :	4
BPF : chapitre 5 « Production » :	5
BPF : Annexe 15 :	5
I.5.2- GMP Américaines :	18
I.5.3-BPF algérien :	22
I.5.4-Conférence internationale sur l’harmonisation « ICH » :	23
Développement Pharmaceutique, ICH Q8 :	24
Management de risque par la qualité ICH Q9 :	27
Système pharmaceutique de qualité ICH Q10 :	31
I.5.5-Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux FDA :	36
I.5.6-Agence Européenne du médicament « EMA » :	41
II -Notion des types de validation du procédé de fabrication :	45
II.1 - Définitions générales :	45
II.1.1 -Validation prospective :	45
II.1.2- Validation rétrospective :	46
II.1.3 - Validation simultanée :	47
II .2- Maitrise des changements, revue qualité périodique et revalidation :	47
II .2.1- Maitrise des changements :	47
II .2.2-Revue qualité périodique :	48
II .2.3-Revalidation :	49

II .3- Autre type de validation :	49
II .3.1 - Validation des méthodes de prélèvements :	49
II .3.2 - Validation de stockage :	52
II .4- Documentation :	54
II .4.1- Plan directeur de validation :	55
II .4.2- Protocole de validation :	56
II .4.3- Rapport de validation :	56
II .4.4- Procédure d'opération standard SOP :	57
III- Validation prospective du procédé de fabrication :	58
III.1- phases de la validation de processus de fabrication :	58
III.1.1-phase de pré-qualification :	58
III.1.2- phase de validation de procédé :	58
III.1.3- phase de maintenance de la validation :	58
III.2- Organisation :	59
III.3- Document maître :	59
III.4- développement de produit:	60
III.4.1- développement de la formule :	60
III.4.2- développement de processus :	63
III.5- Documentation de développement :	70
III.6- développement de la capacité de fabrication:	70
III.7- développement de produit / processus à grande échelle :	71
IV -Validation rétrospective du procédé de fabrication :	75
IV.1-Stratégies de validation de processus :	75
IV.1.1-Critères de sélection des produits pour la validation rétrospective :	75
IV.1.2- Organisation pour la validation rétrospective :	76
IV.1.3- Procédures d'exploitation écrites :	76
IV.1.3.1- Étapes critiques du processus et tests de contrôle :	77
IV.1.3.2- Protocole de validation :	77
IV.2- sélection et évaluation des données de traitement :	77

IV.2.1- Comprimé nue :	78
IV.2.2- Comprimé enrobé:	78
IV.2.3- Capsule molle :	79
IV.3- Mise en place des limites d’alerte grâce à la validation :	80
IV.4- Friabilité du processus validé :	81
IV.5- Sélection et évaluation des données d’emballage :	81
IV.5.1- Sources d'informations historiques :	84
IV.5.2- Estimation de la qualité des produits sortants :	85
V-Validation de formes solides orales	86
V.1-validation des méthodes analytiques :	86
V.2-Equipement / validation d'installation :	89
V.3- validation des matières premières :	91
V.4- Définition et contrôle des variables du procédé :	93
V.4.1- fabrication:	93
V.4.2- Contrôles du produit en cours de procédé :	96
V.4.3- Contrôles du produit fini :	97
V.4.4- Essais généraux des matériaux de conditionnement :	98
V.4.5- Contrôles du procédé :	98
V.5- comprimés:	98
V.5.1-Composition du comprimé :	98
V.5.2-Évaluation du processus et sélection :	99
V.6- gélules :	105
V.6.1- Composition des gélules :	105
V.6.2- Évaluation du processus et sélection :	105
VI–contrôle des changements.....	107
VI.1- Définition :	107
VI.2- Objectif :	107
VI.3-Classification des modifications:	107

VI.4- Causes des modifications :	108
VI.5- Procédures de contrôle des changements :	109
VI.6- Définition du SUPAC :	111
VI.7-Guide du SUPAC :	111
VI.8- Contrôle des changements et SUPAC :	113
VII- Vérification continue des procédés :	119
VII.1- Définition :	119
VII.2- Sélection des paramètres et des attributs à suivre :	119
VII.3- Analyse de données recueillies :	119
Conclusion :	125
Bibliographie	

Introduction :

Le médicament, comme la médecine, semble aussi vieux que l'humanité. On en trouve trace dans les civilisations les plus anciennes. Depuis les temps les plus reculés, l'homme a cherché dans la nature non seulement sa nourriture, mais des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons.

Jusqu'à une période relativement récente, les médicaments ont été uniquement naturels, tirés des trois règnes (minéral, végétal et animal), et les drogues étaient utilisées en nature et sous forme d'extraits complexes. La notion de « principes actifs » et leur extraction datent vraiment du XIX^e siècle ; en même temps, les progrès de la physiologie expérimentale permettaient de donner une base plus rationnelle à l'emploi des médicaments, jusque-là souvent mêlé de pratiques magiques ou religieuses. Les remèdes, préparés et administrés directement aux malades par les guérisseurs ou les sorciers des sociétés primitives, l'ont été ensuite par les médecins eux-mêmes. Plus tard, ceux-ci se sont procurés leurs drogues chez les apothicaires, ancêtres des pharmaciens. Ces derniers ont dans la plupart des pays, le monopole de la délivrance au public des médicaments.

C'est seulement au début du XX^e siècle avec les progrès de la chimie et la préparation des médicaments de synthèse. Celle-ci a entraîné, dans les pays les plus évolués, le développement d'une industrie hautement spécialisée, branche de l'industrie pharmaceutique.

Au sein de l'industrie pharmaceutique, le département de production assure la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci en s'accommodant aussi bien des contraintes industrielles que réglementaires et économiques. Afin d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, ces derniers doivent être testés sur leur identité, pureté, dosage et stabilité.

Au regard de cette réalité les producteurs pharmaceutiques sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils maîtrisent et contrôlent tous les aspects critiques de leurs opérations spécifiques de fabrication. Pour ce faire, les unités de fabrication procèdent à l'approche de validation qui est l'expression d'une séquence d'activité ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament est fabriqué par des processus maîtrisés répondant aux spécifications préétablies. Elle est effectuée en se basant sur des principes scientifiques afin d'établir et d'assurer la conformité du médicament. Cette thèse définira la validation de processus de fabrication dans sa globalité, les différents types de validation, les principaux documents de la validation, les différents textes réglementaires de la validation des processus de fabrication et l'application de la validation sur les formes sèches pour répondre à la question suivante: quelle sont les démarches de la validation des produits pharmaceutiques de forme sèche ?

I-CONTEXTE REGLEMENTAIRE :

I.1-Processus de fabrication : [1]

Un processus est une série de fonctions et activités interdépendantes mettant en œuvre diverses actions spécifiques pour produire un résultat défini (Médicaments) à partir de différents éléments entrants (Les matières premières les équipements de production et le personnel).

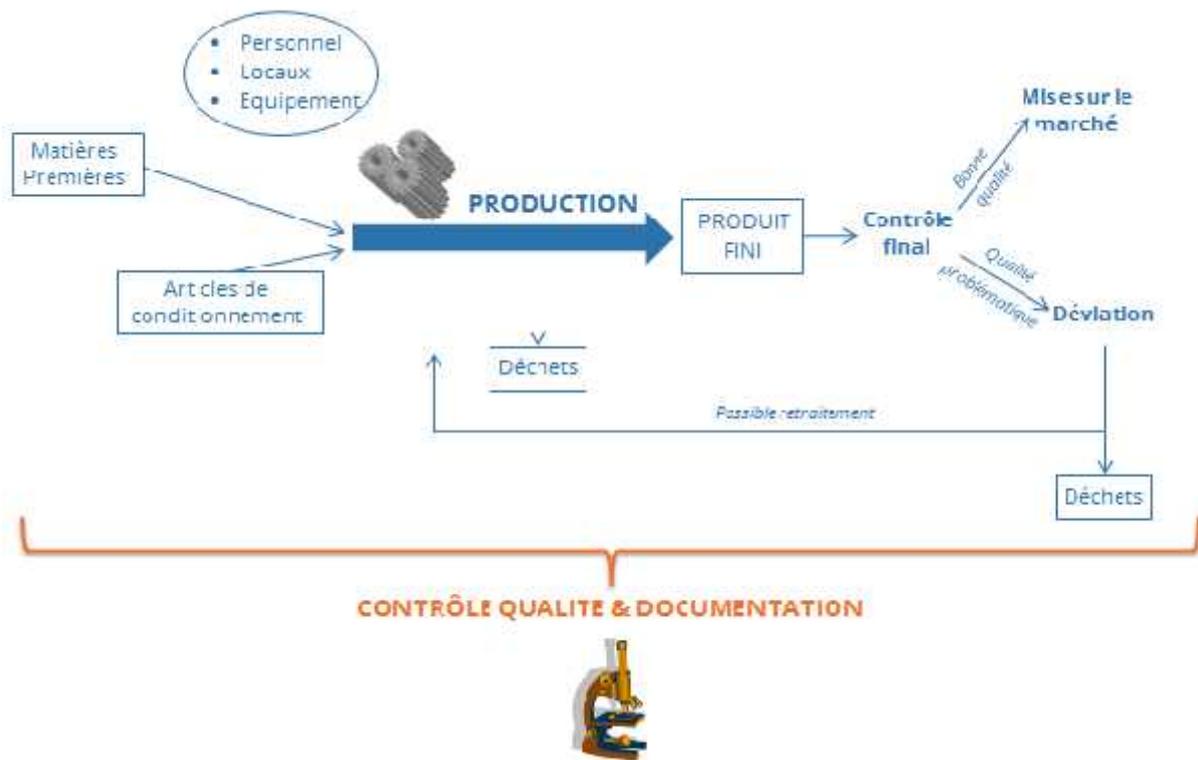


Fig.01 : schéma du déroulement d'un processus de fabrication[3]

I.2-Application de la validation :[1]

Pour valider la reproductibilité et l'uniformité d'un processus, il faut exécuter celui-ci au moins trois fois dans son ensemble, avec tout le matériel validé et les modalités établies. Il doit répondre constamment et uniformément aux critères d'acceptation à chaque fois pour pouvoir être validé.

Dans de nombreux cas, on utilise la « situation la plus défavorable » pour s'assurer que le processus reste valable même dans des conditions extrêmes. Parfois, pour les systèmes, ces situations les plus défavorables ne peuvent être testées en réalité que sur une longue période et elles devront donc être évaluées à l'aide d'un programme de contrôle rigoureux à long terme. Exemples de procédés à valider dans l'industrie pharmaceutique :

- Nettoyage.
 - Stérilisation.
- Remplissage stérile.
- Fermentation.
 - Production en gros.
 - Purification.
 - Remplissage, pose des bouchons, scellage.
 - Lyophilisation.

I.3- Intérêt de la validation :

Les contrôles sur les échantillons sont entachés d'une incertitude statistique, ce qui fait que certaines déviations peuvent conduire soit à une nécessité de retraitement ou de récupération, soit à un retard de production ou à une perte de produit ou de main d'œuvre, soit même à des effets néfastes sur l'efficacité, la tolérance ou la stabilité du médicament. On peut donc dire que :

- la validation des processus est un concept préventif : la vérification des conditions opératoires conduit à réduire la probabilité d'une production hors normes. Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit et à l'amélioration de la productivité.
- ceci explique pourquoi *le concept de la validation occupe une place primordiale dans les BPF* : sa portée générale est indiquée dès l'introduction et le mot apparaît ensuite à tous les niveaux du document.[2]

I.4- Historique de la validation :

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

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

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

Avec l'apparition de nouveaux événements indésirables qui ont eu des sérieuses répercussions sur la santé des patients, l'attention de la FDA s'est refocalisé sur l'inspection des processus de fabrication.

En 1978 un programme de Conformité d'Inspections de Processus de Médicament fut lancé en se focalisant sur le contrôle des lots fabriqués.

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

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

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a présenté des calculs montrant que le coût de validation comparé aux coûts totaux de l'usine était approximativement de 1,2 %, et de 7,8% comparé aux coûts totaux du département qualité. Actuellement, la validation de procédé de fabrication est bien acceptée et considérée comme une partie de la gestion de qualité. Elle a de nombreux avantages aussi bien pour les fabricants que pour les patients, l'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées.[3]

I.5- bases réglementaires en vigueur :

La validation du processus a été largement discutée et critiquée par l'industrie pharmaceutique au cours des 20-30 dernières années qui a conduit à l'apparition des lignes directrices réglementaires aux États-Unis et en Europe qui ont été lentement modernisées. Pour fournir, aux industries les outils nécessaires pour construire une approche de validation assurant la composition, la qualité, l'efficacité, et la pureté des produits fabriqués.[4]

I.5.1- bonnes pratiques de fabrication BPF européen :

I.5.1.1-Présentation :

Établies par des États ou la Commission européenne dans le cadre du développement des "démarches qualité", les BPF sont la traduction française de Good Manufacturing Practice - GMP - et s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Sont définies comme une partie de l'assurance qualité, qui assure que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique, conformément aux standards de qualité appropriés pour leur usage. [5]

BPF couvre tous les aspects du processus de fabrication: fabrication définie de processus; étapes de fabrication critiques validées; locaux appropriés, stockage, transport; personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et formé; les installations de laboratoire; procédures écrites approuvées et instructions; traçabilité complète d'un produit, enregistrements et registres de distribution et des systèmes de rappel et d'investigation de plaintes.[19]

En France, le secteur pharmaceutique doit se conformer au guide des BPF publié en 2017 [5]

I.5.1.2- BPF et la validation :[6]

Les réglementations relatives aux bonnes pratiques de fabrication des processus de la validation sont principalement :

Chapitre 5 : la production.

Annexe 15.

-Chapitre 5 : la production

Dans ce chapitre, 4 points généraux décrivent 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.

-Ces 4 points décrivent la validation dans son ensemble. Selon ce chapitre, la validation du processus de fabrication doit être effectuée pour toute nouvelle formulation, pour tout changement majeur avec impact sur la qualité de produit et avec une certaine périodicité, et elle doit conforter les bonnes pratiques de fabrication.

- Annexe 15 :

1. ORGANISATION ET PLANIFICATION DE LA QUALIFICATION ET DE LA VALIDATION

1.1. Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des installations, des équipements, des utilités, des procédés et du produit.

1.2. Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel dûment formé et se conformant aux procédures approuvées.

1.3. Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel n'en relève pas nécessairement, au service en charge du management de la qualité ou de l'assurance de la qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être effective tout au long du cycle de vie de la validation.

1.4. Les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou document équivalent.

1.5. Le PDV ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et inclure ou référencer au minimum des informations sur les éléments suivants :

i. La politique de qualification et de validation.

ii. La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation.

iii. Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation.

iv. La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ; v. Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ; vi. Les références aux documents existants.

vii. La stratégie de qualification et de validation, incluant la re-qualification, le cas échéant.

1.6. Pour les projets de grande envergure et complexes, la planification revêt une plus grande importance et des programmes de validation distincts peuvent en faciliter la compréhension.

1.7. Une approche de gestion du risque qualité doit être utilisée pour les activités de qualification et de validation. Compte tenu de l'accroissement des connaissances et de l'expérience acquise au travers des changements rencontrés durant le développement ou la production commerciale, les évaluations des risques doivent être répétées selon le besoin. Le mode d'appréciation du risque utilisé pour soutenir les activités de qualification et de validation doit être clairement documenté.

1.8. Des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

2. DOCUMENTATION, INCLUANT LE PDV

2.1. De bonnes pratiques documentaires sont importantes pour appuyer la gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit.

2.2. Tous les documents générés au cours de la qualification et la validation doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique.

2.3. Les liens entre les documents dans les projets complexes de validation doivent être clairement définis.

2.4. Des protocoles de validation doivent être préparés en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés.

2.5. Les documents de qualification peuvent être fusionnés, le cas échéant, par exemple une qualification d'installation (QI) et une qualification opérationnelle (QO).

2.6. Lorsque des protocoles de validation et d'autres documents sont fournis par un tiers prestataire de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant approbation. Les

protocoles des fournisseurs peuvent être complétés par des documents ou des protocoles de tests supplémentaires avant utilisation.

2.7. Tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche scientifique.

2.8. Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation préalablement définis doivent être enregistrés comme une déviation et faire l'objet d'investigation complète conformément aux procédures. Toute répercussion sur la validation doit être argumentée dans le rapport.

2.9. La revue et les conclusions de la validation doivent faire l'objet d'un rapport, et les résultats obtenus être confrontés aux critères d'acceptation. Tout changement ultérieur des critères d'acceptation doit être justifié selon une approche scientifique, et une recommandation finale formulée à l'issue de la validation.

2.10. Une libération formelle autorisant à procéder à la prochaine étape du processus de qualification et de validation doit être obtenue de la personne responsable concernée soit au travers de l'approbation du rapport de validation, soit dans un document de synthèse distinct. L'accord conditionnel autorisant à passer à la prochaine étape de la qualification peut être donné même si certains critères d'acceptation ou certaines déviations n'ont pas été entièrement traités et, dans ce cas, il existe une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante.

3. ETAPES DE LA QUALIFICATION POUR LE MATERIEL, LES INSTALLATIONS, LES UTILITES ET LES SYSTEMES

3.1 Les activités de qualification doivent prendre en compte l'intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la dernière utilisation des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes. Les étapes principales et certains critères pouvant être inclus dans chaque étape (bien que ceux-ci dépendent des circonstances intrinsèques au projet et peuvent différer) sont indiqués ci-dessous :

Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)

3.2. Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU doit être un point de référence tout au long du cycle de validation.

Qualification de la conception (QC)

3.3. La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

Test d'acceptation en usine (TAU)/Test d'acceptation sur site (TAS)

3.4. L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évaluée, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.

3.5. Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.

3.6. Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du TAU, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.

3.7. Le TAU peut être complété par l'exécution d'un TAS après réception de l'équipement sur le site de fabrication.

Qualification de l'installation (QI)

3.8. La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.

3.9. La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications.
- ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis.
- iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur.
- iv. Étalonnage des instruments.
- v. Vérification des matériaux de construction.

Qualification opérationnelle (QO)

3.10. La QO est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO).

3.11. La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;
- ii. Tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).

3.12. Une QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive. Qualification des performances (QP)

3.13. La QP doit normalement être effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que la QO ou la validation du procédé.

3.14. La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ;

ii. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

4. RE-QUALIFICATION

4.1. Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.

4.2. Quand une re-qualification est nécessaire et effectuée selon une périodicité précise, cette périodicité doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. Par ailleurs, la possibilité de changements mineurs avec le temps doit être évaluée.

5. VALIDATION DU PROCÉDÉ

Généralités

5.1. Les exigences et principes exposés dans ce chapitre s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts entre sites et la vérification de procédé en continu. Il est implicite, dans cette annexe, qu'un procédé robuste de développement de produit est en place pour permettre à la validation du procédé d'être menée à bien.

5.2. Le chapitre 5 doit être utilisé conjointement avec la ligne directrice actuelle de l'EMA sur la validation du procédé.

5.2.1. La ligne directrice sur la validation de procédé est seulement destinée à fournir une orientation sur les informations et les données à produire lors de la soumission réglementaire. Cependant, les exigences relatives aux BPF pour la validation du procédé continuent tout au long du cycle de vie du procédé.

5.2.2. Cette approche doit être appliquée pour relier le développement du produit et celui du procédé. Elle garantit la validation du procédé de fabrication pour la mise sur le marché et le maintien du procédé sous contrôle pendant la production commerciale de routine.

5.3. Les procédés de fabrication peuvent être développés par une approche traditionnelle ou par une approche de vérification en continu. Quelle que soit l'approche retenue, les procédés doivent impérativement démontrer leur robustesse et garantir une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché. Les procédés de fabrication utilisant l'approche traditionnelle doivent être soumis à un programme de validation prospective, chaque fois que cela est possible, avant la certification du produit. La validation rétrospective n'est plus une approche acceptable.

5.4. La validation du procédé pour de nouveaux produits doit couvrir l'intégralité des dosages commercialisés et la totalité des sites de fabrication concernés. L'approche matricielle ou

d'encadrement des résultats peut être justifiée pour de nouveaux produits si l'on dispose de connaissances approfondies du procédé dès la phase de développement et d'un programme de vérification continue approprié.

5.5. Pour la validation du procédé de produits qui sont transférés d'un site à un autre ou sur un même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats. Les connaissances existantes du produit, notamment le contenu de la validation précédente, doivent néanmoins être disponibles. Des dosages, des tailles de lots et des tailles de conditionnements/types de contenants différents peuvent aussi utiliser une approche matricielle ou d'encadrement des résultats, si cela est justifié.

5.6. Pour le transfert de produits existants, le procédé de fabrication et les contrôles doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre aux normes en cours de l'autorisation de mise sur le marché pour ce type de produit. Si nécessaire, des variations à l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises.

5.7. La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou non critiques les paramètres du procédé et les attributs qualité produit doivent être clairement documentés, et prendre en compte les résultats des activités d'évaluation des risques.

5.8. Normalement les lots fabriqués pour la validation du procédé doivent être de la même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée ou précisée au regard d'autres chapitres d'EudraLex, Volume 4, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM).

5.9. Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour l'usage prévu.

5.10. Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du procédé provenant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication, sauf justification contraire, et servir de fondement aux activités de validation.

5.11. Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement, ou le personnel de transfert entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation approuvée. Le personnel de production devrait normalement intervenir dans la fabrication des lots de validation pour faciliter la compréhension de la fabrication du produit.

5.12. Les fournisseurs des matières premières et d'articles de conditionnement critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; dans le cas contraire, une justification reposant sur l'application des principes de gestion du risque qualité doit être documentée.

5.13. Il est particulièrement important que les connaissances qui ont permis le développement initial du procédé soient disponibles pour justifier l'espace de conception (design space) le cas

échéant, ou pour le développement de tout modèle mathématique permettant de confirmer la stratégie de contrôle du procédé.

5.14. La mise sur le marché de lots de validation doit être prédéfinie. Les conditions de production des lots doivent être pleinement conformes aux BPF, aux critères d'acceptation de la validation, aux critères de vérification en continu du procédé (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique.

5.15. Pour la validation du procédé des médicaments expérimentaux (ME), se reporter à l'Annexe 13.

5.16. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.

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

5.18. Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.

5.19. Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise.

5.20. Sans préjudice du point 5.19, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standard, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site. Un premier exercice de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots suivants à titre d'exercice de vérification en continu du procédé.

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

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

i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;

ii. Fonctions et responsabilités ;

iii. Résumé des AQC à examiner ;

iv. Résumé des PCP et leurs limites ;

v. 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 ;

vi. Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ; vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant ; viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ; ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ; x. Plan d'échantillonnage et sa justification ; xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ; xii. Processus de libération et certification des lots (le cas échéant). Vérification en continu du procédé 5.23. Pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception, où il a été scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation classique.

5.24. La méthode utilisée pour vérifier le procédé doit être définie. Une stratégie de contrôle scientifique doit être définie pour les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité produit critiques et les paramètres critiques du procédé afin de confirmer la réalisation du produit. Une évaluation régulière de la stratégie de contrôle doit également être incluse. La technologie d'analyse de procédé (PAT) et un processus de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme outils. Chaque fabricant doit déterminer et justifier le nombre de lots nécessaires pour démontrer que le procédé est capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité.

5.25. Les principes généraux énoncés ci-dessus aux points 5.1 – 5.14 restent valables.

Approche hybride

5.26. Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes.

Approche hybride

5.27. Cette approche peut aussi être utilisée pour des activités de validation après modifications ou pendant le suivi en continu du procédé, même si le produit a été validé à l'origine avec une approche traditionnelle.

Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie

Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie

5.28. Les paragraphes 5.28-5.32 s'appliquent aux trois approches de validation mentionnées ci-dessus, c'est-à-dire l'approche traditionnelle, en continu et hybride.

5.29. Les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné.

5.30. L'ampleur et la fréquence du suivi en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié

de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actualisé des connaissances du procédé et de ses performances.

5.31. Le suivi en continu du procédé doit être conduit selon un protocole approuvé ou des documents équivalents, et un rapport doit être préparé pour documenter les résultats obtenus. Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capacité d'un procédé donné, et pour en garantir le contrôle.

5.32. Le suivi en continu du procédé doit être utilisé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Les changements progressifs avec le temps doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, comme par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée.

6. VÉRIFICATION DU TRANSPORT

6.1. Les produits finis, les médicaments expérimentaux, les produits intermédiaires et vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, l'étiquetage approuvé, le fichier des spécifications du produit, ou comme justifié par le fabricant.

6.2. Il est reconnu que la procédure de vérification du transport peut être complexe à cause des facteurs variables, cependant les voies de transport doivent être clairement définies. Les variations saisonnières et autres variations des paramètres doivent aussi être considérées durant la vérification du transport.

6.3. Au cours du transport, une évaluation des risques doit être effectuée pour juger de l'incidence des variables autres que les conditions qui en sont contrôlées ou surveillées en permanence, par exemple les retards durant le transport, les dispositifs de surveillance défaillants, le niveau de remplissage d'azote liquide, la sensibilité du produit et tout autre facteur pertinent.

6.4. À cause des conditions variables pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, sauf justification contraire.

7. VALIDATION DU CONDITIONNEMENT

7.1. La variation des paramètres de fonctionnement des équipements, en particulier pendant le conditionnement primaire, peut avoir une incidence significative sur l'intégrité et le fonctionnement correct de l'emballage, par exemple les blisters thermoformés, les sachets et les composants stériles. En conséquence, les équipements de conditionnement primaire et extérieur du produit fini et du produit vrac doivent être qualifiés. 281 7.2. La qualification des équipements utilisés pour le conditionnement primaire doit être effectuée avec les valeurs de fonctionnement minimales et maximales définies pour les paramètres critiques du procédé comme la température, la vitesse de la machine et la pression de scellage, ou pour tout autre facteur.

8. QUALIFICATION DES UTILITES

8.1 La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air, d'autres gaz, etc., doit être assurée après installation en utilisant les étapes de qualification décrites ci-dessus en section 3.

8.2. La période et l'ampleur de la qualification doivent refléter les variations saisonnières, le cas échéant, et l'usage attendu des utilités.

8.3. Une évaluation du risque doit être effectuée en cas de contact direct éventuel avec le produit, par exemple le système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC), ou de contact indirect avec les échangeurs thermiques par exemple pour réduire tout risque de défaillance.

9. VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

9.1. Toutes les méthodes analytiques utilisées dans pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée, si nécessaire, comme défini dans le chapitre 6 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM).

9.2. En cas d'analyse microbiologique du produit, la méthode doit être validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

9.3. En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée sur la méthode de prélèvement pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

10. VALIDATION DU NETTOYAGE

10.1. La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Des agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique appropriée. Le regroupement d'équipements du même type appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.

10.2. Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable.

10.3. Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long et la validation avec vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux. Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que les équipements sont propres et prêts à être utilisés.

10.4. La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la plage normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et les équipements doit être validée.

10.5. Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si des facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage.

10.6. Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque incluant toutes les données support. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du procédé. Les macromolécules et les peptides thérapeutiques sont connus pour se dégrader et se dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique peut ne pas être applicable dans ces circonstances. Si l'analyse de certains résidus de produit spécifiques n'est pas possible, d'autres paramètres représentatifs peuvent être choisis, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité.

10.7. Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage.

10.8. L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.

10.9. En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage.

10.10. En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique.

10.11. Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation.

10.12. Le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisée.

10.13. La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée. 1 Voir la ligne directrice de l'EMA sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes.

10.14. En cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent être utilisés pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM).

10.15. En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.

11. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS

11.1. Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.

11.2. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit.

11.3. En cas d'utilisation d'un espace de conception, l'incidence des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de mesures réglementaires doit être évaluée.

11.4. La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé.

11.5. Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.

11.6. Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que l'impact du changement a été démontré avant l'approbation finale.

11.7. Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

*Ces lignes directrices donnent :

1- une définition de la qualification et de la validation et rapport renvoyant au protocole de qualification.

2- La documentation à mettre en œuvre pour toute planification de validation.

3- les définitions des validations existantes (prospective, rétrospective, concomitante, revalidation...), les différentes approches de la validation.

4- Elle définit l'utilité d'effectuer une analyse de risque visant à évaluer et caractériser les paramètres critiques d'un procédé ou équipement.

5- elle définit la validation des méthodes d'analyse, de nettoyage et de conditionnement

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

6.15. Les méthodes d'analyse doivent être validées. Un laboratoire ayant recours à une méthode d'analyse et n'ayant pas procédé à la validation initiale est tenu de vérifier le caractère approprié de la méthode d'analyse. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.

6.16. Les résultats obtenus doivent être enregistrés. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou critiques doivent être évalués et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

6.17. Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

- i. le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ;
- ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- v. les dates des contrôles ;
- vi. les initiales des opérateurs ;
- vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ;
- viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ;
- ix. la référence au matériel utilisé.

6.18. Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats doivent être enregistrés.

6.19. Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, des solutions titrées, de la verrerie graduée, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation et leur contrôle doivent se faire selon des procédures écrites. Le niveau des contrôles doit être proportionné à leur utilisation et aux données de stabilité disponibles.

6.20. Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence doivent être clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci doivent être utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se justifie pleinement (l'utilisation de substances secondaires est admise lorsque leur traçabilité par rapport aux substances primaires a été démontrée et documentée). Ces substances de référence officiellement répertoriées doivent être utilisées pour l'objet défini dans la monographie correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente.

6.21. Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture, ainsi que la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions volumétriques, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.

6.22. Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses (par exemple : les réactifs, les solutions titrées et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

6.23. Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture doit faire l'objet d'une vérification avant leur emploi.

6.24. Les milieux microbiologiques et les souches utilisés doivent être décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée et rétention de résidus. La durée de conservation des milieux microbiologiques doit être définie, documentée et scientifiquement justifiée.

6.25. Les animaux destinés au contrôle des composants, matières premières ou produits finis doivent être, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être gardés et surveillés, de manière à s'assurer qu'ils conviennent bien à l'utilisation prévue.

Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un enregistrement approprié retraçant l'historique de leur utilisation.

Partie II :

8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé

8.30 Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.

8.31 Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des contrôles, peuvent dépendre de la nature de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué, de la réaction ou de l'étape du procédé réalisé, et du degré avec lequel le procédé introduit une variabilité dans la qualité du produit. Des contrôles en cours de procédé moins stricts peuvent s'avérer suffisants lors des premières étapes, alors que des contrôles plus stricts peuvent s'avérer nécessaires pour les étapes ultérieures du procédé (par exemple, pour les étapes d'isolement et de purification).

8.32 Les contrôles en cours de procédé critiques (et les suivis de procédé critiques), incluant les points et les méthodes de contrôle, doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité.

8.33 Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, lorsque les ajustements sont effectués à l'intérieur de limites préétablies approuvées par l'unité, ou les unités qualité. Tous les contrôles et les résultats doivent être complètement documentés comme une partie intégrante du dossier de lot.

8.34 Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'échantillonnage pour les matières, les intermédiaires et les substances actives en cours de procédé. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent être basés sur des pratiques d'échantillonnage scientifiquement fondées.

8.35 L'échantillonnage en cours de procédé doit être réalisé selon des procédures conçues pour prévenir la contamination de la matière prélevée et des autres intermédiaires ou des substances actives.

Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur collecte.

8.36 Des enquêtes sur les non-conformités aux spécifications ne sont normalement pas requises pour les contrôles en cours de procédé qui sont réalisés dans le but de surveiller et / ou d'ajuster le procédé.

I.5.2- GMP américaine :

Aux Etats-Unis, le code régissant les Bonnes Pratiques de Fabrication est le *Code des Régulations Fédérales Titre 21, partie 210 et 211* similaires d'une manière générale à ceux décrits dans le guide européen.

I.5.2.1- Contenu :

21 CRF partie 210 : bonnes pratiques actuelles de fabrication dans la transformation, l'emballage ou la détention de médicaments.

21 CRF partie 211 : au sein de cette partie des différents principes sont applicable à la validation.

b.2- GMP et la validation des processus de fabrication :[7]

Sous-partie B : Organisation et personnel

§ 211.25 Qualifications du personnel :

(a) Toute personne engagée dans la fabrication, la transformation, l'emballage d'un produit pharmaceutique doit posséder une éducation, une formation et une expérience, ou une combinaison de ces éléments, pour permettre à cette personne d'exercer les fonctions qui lui sont assignées. La formation doit porter sur les opérations particulières que l'employé exécute et sur les bonnes pratiques de fabrication actuelles (y compris les règles de bonnes pratiques de fabrication actuelles du présent chapitre et les procédures écrites exigées par ces règlements) en ce qui concerne les fonctions de l'employé. La formation aux bonnes pratiques de fabrication courantes doit être effectuée par des personnes qualifiées de façon continue et avec une fréquence suffisante pour s'assurer que les employés se familiarisent avec les exigences du CGMP qui leur sont applicables.

Sous-partie C : Bâtiment et installations

§ 211.42 Caractéristiques de conception et de construction :

(a) Tout bâtiment ou bâtiment utilisé dans la fabrication, le traitement, l'emballage ou la détention d'un produit pharmaceutique doit être de taille, de construction et d'emplacement appropriés pour faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon fonctionnement.

Sous-partie D : Equipement

§ 211.63 Conception, taille et emplacement de l'équipement :

L'équipement utilisé pour la fabrication, le traitement, l'emballage ou la conservation d'un produit pharmaceutique doit être de conception appropriée, de taille adéquate et convenablement situé pour faciliter les opérations d'utilisation, de nettoyage et d'entretien.

§ 211.68 Équipement automatique, mécanique et électronique :

(a) Un équipement automatique, mécanique ou électronique ou d'autres types d'équipement, y compris des ordinateurs ou des systèmes connexes qui rempliront une fonction satisfaisante, peuvent être utilisés dans la fabrication, le traitement, l'emballage et la conservation d'un produit pharmaceutique. Si un tel équipement est utilisé, il doit être régulièrement étalonné, inspecté ou vérifié selon un programme écrit conçu pour assurer une performance adéquate. Les registres écrits de ces vérifications et inspections d'étalonnage doivent être conservés.

Sous-partie F : Contrôles de production et de processus

§ 211.100 Procédures écrites; écarts.

(a) Il doit exister des procédures écrites de contrôle de la production et du processus visant à assurer que les produits pharmaceutiques ont l'identité, la force, la qualité et la pureté qu'ils prétendent ou sont censés posséder. Ces procédures doivent inclure toutes les exigences de cette sous-partie. Ces procédures écrites, y compris les modifications, doivent être rédigées, examinées et approuvées par les unités organisationnelles appropriées et examinées et approuvées par l'unité de contrôle de la qualité.

§ 211.110 Échantillonnage et essais de matériaux en cours de fabrication et de produits pharmaceutiques :

(a) Pour assurer l'uniformité du lot et l'intégrité des produits médicamenteux, des procédures écrites doivent être établies et suivies pour décrire les contrôles en cours de fabrication et les essais ou les examens à effectuer sur des échantillons appropriés de matériaux en cours de

traitement. De telles procédures de contrôle doivent être établies pour surveiller la production et pour valider les performances des procédés de fabrication qui peuvent être responsables de la variabilité des caractéristiques du matériau en cours de fabrication et du produit médicamenteux. Ces procédures de contrôle doivent inclure, mais ne sont pas limitées à, ce qui suit, le cas échéant:

- (1) Variation de poids de comprimé ou de capsule;
- (2) temps de désintégration;
- (3) Adéquation du mélange pour assurer l'uniformité et l'homogénéité;
- (4) le temps et le taux de dissolution;
- (5) Clarté, exhaustivité ou pH des solutions.
- (6) Tests de biocharge.

(b) Les spécifications en cours de validité pour de telles caractéristiques doivent être conformes aux spécifications finales des produits pharmaceutiques et doivent être dérivées des estimations de moyenne des processus et de variabilité des procédés acceptables si possible et déterminées par l'application de procédures statistiques appropriées, le cas échéant. L'examen et l'analyse des échantillons doivent garantir que le produit pharmaceutique et le matériel en cours de fabrication sont conformes aux spécifications.

Sous-partie I : Contrôles de laboratoire

§ 211.160. Équipements automatiques, mécanique et électroniques :

(b) Les contrôles de laboratoire doivent comprendre l'établissement de spécifications, de normes, de plans d'échantillonnage et de méthodes d'essai scientifiques et appropriés conçus pour assurer que les composants, les contenants, les fermetures, les matériaux, l'étiquetage et les produits médicamenteux sont conformes aux normes appropriées d'identité, de force, de qualité et de pureté. Les contrôles de laboratoire doivent inclure:

(1) Détermination de la conformité aux spécifications écrites applicables pour l'acceptation de chaque lot dans chaque envoi de composants, de contenants de produits pharmaceutiques, de fermetures et d'étiquetage utilisés dans la fabrication, la transformation, l'emballage ou la possession de produits pharmaceutiques. Les spécifications doivent inclure une description des procédures d'échantillonnage et d'essai utilisées. Les échantillons doivent être représentatifs et correctement identifiés. De telles procédures doivent également exiger un nouvel essai approprié de tout composant, contenant de produit pharmaceutique ou fermeture susceptible de se détériorer.

(2) Détermination de la conformité aux spécifications écrites et description des procédures d'échantillonnage et d'essai pour les matériaux en cours de fabrication. Ces échantillons doivent être représentatifs et correctement identifiés.

(3) Détermination de la conformité aux descriptions écrites des procédures d'échantillonnage et des spécifications appropriées pour les produits pharmaceutiques. Ces échantillons doivent être représentatifs et correctement identifiés.

4) Calibrage des instruments, appareils, jauges et dispositifs d'enregistrement à des intervalles appropriés conformément à un programme écrit établi contenant des instructions précises, des calendriers, des limites d'exactitude et de précision et des dispositions correctives en cas d'exactitude et / ou de précision les limites ne sont pas respectées. Les instruments, appareils, jauges et dispositifs d'enregistrement ne répondant pas aux spécifications établies ne doivent pas être utilisés. **(Méthode analytique).**

§ 211.165 Essais et diffusion pour distribution :

(a) Pour chaque lot de produit médicamenteux, il doit y avoir une détermination appropriée en laboratoire de la conformité satisfaisante aux spécifications finales du produit pharmaceutique, y compris l'identité et la concentration de chaque ingrédient actif, avant la libération. Lorsque des tests de stérilité et / ou de pyrogénicité sont effectués sur des lots spécifiques de produits radiopharmaceutiques de courte durée, ces lots peuvent être libérés avant la fin de la stérilité et / ou des tests pyrogènes, à condition que ces tests soient achevés dès que possible. **(Maîtrise de procédé de fabrication).**

(c) Les plans d'échantillonnage et d'essai doivent être décrits dans des procédures écrites qui doivent inclure la méthode d'échantillonnage et le nombre d'unités par lot à tester; cette procédure écrite doit être suivie. **(Plan de prélèvement).**

Sous-partie J : Enregistrements et rapports

§ 211.180 Exigences générales :

(e) toutes les informations recueillies sur les produits, à travers les données et l'expérience, doivent être régulièrement étudiées afin d'évaluer la qualité du produit et la nécessité ou non de réaliser des changements (spécification, contrôle, procédé de fabrication).

- 1- Les règlements CGMP exigent que les processus de fabrication soient conçus et contrôlés pour assurer que les matériaux en cours de fabrication et le produit fini répondent à des exigences de qualité prédéterminées et le font de manière cohérente et fiable.
- 2- il faut y avoir des procédures écrites pour la production des processus pour assurer que les produits pharmaceutiques ont l'identité, la force et la qualité.
- 3- Les procédures de contrôle doivent être surveillées et validées pour éviter la variabilité des caractéristiques des matériaux en cours de fabrication.
- 4- les échantillons doivent représenter le lot analysé et le plan d'échantillonnage doit donner lieu à une confiance statistique.
- 5- Les réglementations CGMP décrivent et définissent également les activités liées à la conception, au développement et à la maintenance des processus.
- 6- Les réglementations cGMP exigent que les installations dans lesquelles les médicaments sont fabriqués soient de taille, de construction et d'emplacement appropriés pour faciliter le bon fonctionnement.

- 7- L'équipement doit être d'une conception appropriée, d'une taille adéquate et convenablement placé pour faciliter les opérations en vue de l'utilisation prévue.
- 8- Les équipements automatisés, mécaniques et électroniques doivent être étalonnés, inspectés ou vérifiés conformément à un programme écrit conçu pour garantir des performances correctes.

I.5.3- bonne pratique de fabrication algérienne : [18]

I.5.3.1- Définition de la validation :

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonne pratique de fabrication, que la mise en œuvre à l'utilisation de tout processus, procédures, matériels, matières premières articles de conditionnement, produit ou activité permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

I.5.3.2- Définition de la qualification :

Opérations destinées à démontrer qu'un matériel fonctionne normalement et donne les résultats attendus.

I.5.3.3- BPF algérien et la validation des processus :

Chapitre production dans les GMP ALGERIENNE

4.9. Les études de validation doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.

4.10. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une 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.

4.11. Il convient de valider toute modification importante de 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.

Contrôle de qualité :

5.3. Le laboratoire de contrôle a aussi pour tâche la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle de qualité, la tenue de l'échantillonnage, la vérification de l'étiquetage des récipients, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite de plaintes concernant la qualité des produits, etc. toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites.

5.6. Tout document de contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins 5 ans après la libération du lot.

5.9. Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

Document :

6.17. Des procédures écrites pour l'acceptation ou le refus des produits doivent être établies, tout particulièrement pour la libération du produit fini par le pharmacien directeur technique.

6.19. Des procédures écrites des mesures prises et des résultats obtenue doivent être établies pour :

- les validations.
- le montage des appareils.
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection.
- les questions de personnel y compris la formation.
- les réclamations.
- les retraits.
- les retours.

Réclamation et rappels de médicaments :

7.3. Des procédures écrites doivent être établies, décrivant les actions à entreprendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de réclamation concernant un médicament suppose défectueux.

7.9. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mise à jour.

I.5.4- ICH

I.5.4.1- Présentation :

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain en anglais : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human* est un comitécréa l'initiative de la CCE et fonctionnant sous forme de conférences.

Depuis sa création en 1990, la CIH a évolué, à travers son Groupe mondial de coopération, pour répondre à la mondialisation du développement des médicaments, de façon que les avantages de l'harmonisation internationale puissent permettre à tous d'accéder à la santé.

La mission de la CIH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants.

Les objectifs des ICH sont regroupés en 4 catégories majeures et les codes sont désignés selon ces catégories :

- Q : objectif qualité relatif à l'assurance qualité chimique et pharmaceutique. Exemple :

Q3 désigne un test d'impuretés.

Q1 désigne un test de stabilité.

- S : objectif sécurité relatif aux études pré-cliniques in-vitro et in-vivo. Exemple :

S1 est un test de carcinogénécité.

S2 est un test de génotoxicité.

- E : objectif efficacité relatif aux études cliniques sur l'Homme.

Exemple :

E4 est relatif aux études des doses.

- M : objectif multidisciplinaire où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement de guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes.

Exemple :

M1 concerne la terminologie médicale utilisée en pharmacovigilance. [5]

I.5.4.2- Relation entre l'ICH et les exigences régionales en matière de BPF, les normes ISO :

Les exigences régionales en matière de BPF «Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les ingrédients pharmaceutiques actifs» et les lignes directrices d'ISO forment la base d'ICH.

Pour atteindre ces objectifs ICH augmente les BPF en décrivant des éléments spécifiques du système de qualité et des responsabilités de gestion. L'ICH fournit un modèle harmonisé pour un système de qualité pharmaceutique tout au long du cycle de vie d'un produit et est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences GMP régionales. [8]

I.5.4.3- ICH et la validation :

ICH Q8 : développement pharmaceutique :

Il est composé de 2 parties :

Partie 01 :

S'attache à fournir les éléments retrouvés dans la section 3.2.P.2 du dossier de CTD, cette section devrait inclure suffisamment d'information pour fournir une compréhension du développement du produit pharmaceutique et de son processus de fabrication.

Elle va permettre de démontrer la connaissance des différents facteurs ayant un impact direct sur la qualité du produit. Ces facteurs sont :

Sur le principe actif :

Propriétés physico-chimique : pouvant influencer la performance du produit médicamenteux et sa fabrication, (par exemple : les propriétés à l'état solide) devrait être identifié et discuté.

Des exemples de propriétés physicochimique et biologiques pourraient devoir être examinés comprennent la solubilité la teneur en eau, la taille des particules.

Compatibilité avec les excipients.

Compatibilité avec les différents PA.

Sur les excipients :

L'excipient choisis, leur concentration et les caractéristiques qui peuvent influencer la performance du produit pharmaceutique (par exemple : la stabilité, la biodisponibilité) devrait être discuté par rapport à la fonction respective de chaque excipient. Compatibilité d'excipient avec d'autres excipients, devrait être établie.

La capacité des excipients pour fournir leur fonctionnalité prévue (par exemple des antioxydants, des agents de contrôle). L'information sur la performance de l'excipient peut être utilisée, pour justifier le choix et la qualité attribués de l'excipient, et la compatibilité des excipients entre eux.

Sur le médicament :

Formulation : justification de la formule, caractéristiques de produit, identification des attributs critiques, description de développement et de l'évolution de la formule.

Propriété physicochimique : identification des propriétés physico-chimiques et biologiques.

En cas de surdosage : quantité de surdosage, cause et justification du surdosage.

Le procédé de fabrication :

Description du procédé de fabrication, adéquation des équipements avec le procédé, identification des paramètres critiques du procédé, comparaison entre le procédé retenu et celui utilisé pour les essais cliniques, description de la stratégie de contrôle du procédé, évaluation de la robustesse et de la fiabilité du procédé à produire un produit de qualité.

Le système de fermeture du contenant :

Justification du choix du système (utilisation, transport, stockage), matériaux utilisés pour le conditionnement primaire (intégrité, interaction).

La compatibilité : Compatibilité du produit avec des solutés de reconstitution.

Partie 02 :

Elle va s'attacher à donner les outils ainsi que leur mise en pratique, permettant de développer un produit selon une approche beaucoup plus systématique. Ces outils font partie du concept de développement selon la méthode qualité par la conception ou quality by design.

La qualité par conception est définie comme suit: «Une approche systématique du développement qui commence par une prédétermination des objectifs et met l'accent sur les produits, la compréhension des processus et le contrôle des processus, sur la base d'une science solide et d'une gestion des risques de qualité ». [20]

La démarche QbD (quality by design) s'attache à déterminer et à comprendre les différents paramètres du processus de fabrication, les attributs des matières, ainsi que leurs interactions et leurs impacts sur les caractéristiques définies du produit, désignées sous le terme attributs de qualité critiques CQA.

Ce nouveau principe de qualité par la conception consiste donc à intégrer au sein même de la conception du produit les critères de qualité attendus.

• Profil de produit cible critique (QTPP) :

Le profil de produit cible de qualité constitue la base de la conception pour le développement de produit. Les considérations relatives au profil de produit cible de qualité pourraient inclure:

- Utilisation prévue en milieu clinique, voie d'administration, forme posologique
- Force (s) de dosage;
- Système de fermeture de récipient;
- Libération ou distribution de la fraction thérapeutique et attributs affectant les caractéristiques pharmacocinétiques (par exemple, dissolution, performance aérodynamique) approprié à la forme posologique du produit médicamenteux en cours de développement;
- Critères de qualité du produit médicamenteux (p. Ex. Stérilité, pureté, stabilité et libération de médicament) approprié pour le produit commercialisé prévu.

• Attributs de qualité critique CQA :

Un AQC est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique cela devrait se situer dans une limite, une fourchette ou une distribution appropriée qualité du produit souhaitée.

Les AQC sont généralement associés à la substance médicamenteuse, excipients, intermédiaires (matériaux en cours de fabrication) et produit pharmaceutique.

Les AQC des formes posologiques orales solides sont généralement celles qui affectent la pureté du produit, la libération de médicament et stabilité. Les AQC pour d'autres systèmes de livraison peuvent en outre inclure plus d'aspects spécifiques au produit, tels que les propriétés aérodynamiques pour inhalation produits, la stérilité pour les parentéraux, et les propriétés d'adhérence pour les timbres transdermiques.

Les AQC de produits médicamenteux potentiels dérivés du profil de produit cible de qualité et / ou les connaissances antérieures sont utilisées pour guider le développement du produit et du processus. La liste de les AQC potentiels peuvent être modifiés lorsque la formulation et le processus de fabrication la gestion peut être utilisée pour hiérarchiser la liste des AQC potentiels pour l'évaluation. Les AQC pertinents peuvent être identifiés par un processus itératif de risque qualité la gestion et l'expérimentation qui évaluent la mesure dans laquelle leur variation peut avoir un impact sur la qualité du produit médicamenteux.

- L'évaluation de risque concernant les rapports des attributs matières et des paramètres du procédé avec les CQA :

L'évaluation des risques est un processus scientifique précieux utilisé dans la gestion des risques qualité qui peut aider à identifier quels attributs matériels et les paramètres processus ont potentiellement un effet sur les AQC du produit. L'évaluation des risques est généralement effectuée au début du processus de développement pharmaceutique. L'information devient disponible et une plus grande connaissance est obtenue.

Des outils d'évaluation des risques peuvent être utilisés pour identifier et classer les paramètres (par exemple, processus, équipements, intrants) susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du produit, sur la base des connaissances antérieures et des données expérimentales initiales. Pour un exemple illustratif.

- Espace de conception.

Selon la guideline ICH Q8(R2), cet espace représente la relation entre les données d'entrée de processus les caractéristiques critiques des matières premières (CMA) et les paramètres du procédé (CPP), avec la qualité du produit fini les attributs qualité critiques (CQA).

- Stratégie de contrôle.

Une stratégie de contrôle est conçue pour garantir qu'un produit de qualité requise sera produit de manière cohérente.

Le dossier doit décrire et justifier comment les contrôles en cours de fabrication et les contrôles des intrants (substance médicamenteuse et excipients), les intermédiaires (matériaux en cours de fabrication), système de fermeture des récipients, et les produits pharmaceutiques contribuent à la qualité du produit final.

Ces contrôles devraient être basés sur le produit, la formulation et la compréhension du processus et devrait inclure, au minimum, le contrôle des paramètres de processus critiques et attributs matériels.

Une approche globale de développement pharmaceutique générera des processus et la compréhension du produit et identifier les sources de variabilité. Les sources de variabilité peut avoir une incidence sur la qualité du produit doit être identifié, bien compris, et ensuite contrôlé. Comprendre les sources de variabilité et leur impact sur processus ou procédés en aval, matériaux en cours de fabrication et qualité des produits pharmaceutiques peut fournir une opportunité de déplacer les contrôles en amont et de minimiser le besoin de tests de produits.

- L'amélioration continue et le management du cycle de vie du produit :

Tout au long du cycle de vie du produit, les entreprises ont la possibilité d'évaluer des approches innovantes pour améliorer la qualité des produits (voir ICH Q10).

La performance du processus peut être surveillée pour s'assurer qu'elle fonctionne comme prévu fournir les attributs de qualité du produit prévus par l'espace de conception. Ce suivi pourrait inclure une analyse des tendances du processus de fabrication car une expérience supplémentaire est acquise au cours de la fabrication de routine. Pour certains espaces de conception utilisant des mathématiques modèles, une maintenance périodique pourrait être utile pour assurer la performance du modèle.

-Relation entre ICH Q8 et la validation :

La directive proposée précisera les exigences de connaissances qui guident les études techniques et scientifiques qui pourraient être effectuées pour établir, par exemple, la forme posologique, la formulation, le processus de fabrication et le développement, le système de fermeture des contenants et les caractéristiques microbiologiques du produit. Il s'agit généralement d'études «ponctuelles» que le demandeur a réalisées au cours du développement du produit pharmaceutique et qui font partie d'un contexte d'information scientifique qui aide le responsable de la réglementation a :

- pour comprendre les attributs critiques de la qualité du médicament, son procédé de fabrication et les contrôles de processus et leur contribution ou interdépendance à la qualité du produit final
- Relation entre les performances de fabrication et les contrôles pour tester les produits finis (analyse des risques)
- Elles vont fournir les bases pour les futures améliorations en lien avec le procédé. [23]

ICH Q9 : la gestion du risque qualité

La gestion des risques est un processus composé d'étapes bien définies qui favorisent une meilleure prise de décision en contribuant à une meilleure compréhension des risques et de leurs impacts. Il comprend des éléments tels que l'identification, l'évaluation, l'atténuation, l'élimination et la communication des risques.

Il définit comment les principes de gestion des risques peuvent être appliqués plus efficacement et intégrés de manière cohérente dans les décisions des régulateurs et de l'industrie concernant la qualité des produits pharmaceutiques tout au long du cycle de vie des produits, y compris la conformité aux BPF.

Cette directive inclura un cadre de gestion des risques pour la qualité pharmaceutique, qui contribuera à une prise de décision plus cohérente et fondée sur la science et soutiendra l'établissement et la révision de pratiques, lignes directrices, exigences et normes liées à la qualité.[9]

Champ d'application : [10]

Cette ligne directrice fournit des principes et des exemples d'outils pour la gestion des risques de qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique. Ces aspects comprennent le développement, la fabrication, la distribution et les processus d'inspection et de soumission / révision tout au long du cycle de vie des substances médicamenteuses, biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation de matières premières, solvants, excipients, matériaux d'emballage et d'étiquetage), dans les médicaments, les produits biologiques et biotechnologiques.

Responsabilités :

Les activités de gestion du risque qualité sont généralement, mais pas toujours, entreprises par des équipes interdisciplinaires. Lorsque des équipes sont formées, elles doivent inclure des experts des domaines appropriés (unité de qualité, développement des affaires, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, ventes et marketing, juridique, statistique et clinique) ainsi que des personnes compétentes en matière de qualité et en Processus de gestion des risques.

Les décideurs devraient :

- assumer la responsabilité de la coordination de la gestion des risques qualité à travers les différentes fonctions et départements de leur organisation.
- s'assurer qu'un processus de gestion des risques de qualité est défini, déployé et examiné et que des ressources adéquates sont disponibles.

Processus générale : [10]

- La caractérisation de risque : l'identification des dangers, l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers. Les évaluations des risques de qualité commencent par une description de problème bien définie ou une question de risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion des risques appropriés et les types d'informations nécessaires pour traiter la question de risque seront plus facilement identifiables. Pour aider à définir clairement le (s) risque (s) à des fins d'évaluation des risques, trois questions fondamentales sont souvent utiles:

1. Qu'est-ce qui pourrait mal tourner?
 2. Quelle est la probabilité que tout ira mal?
 3. Quelles sont les conséquences (gravité)?

- Le contrôle de risque : comprend la prise de décision pour réduire et / ou accepter les risques. Le but du contrôle des risques est de réduire le risque à un niveau acceptable. La quantité d'effort utilisée pour le contrôle des risques devrait être proportionnelle à l'importance du risque. Les décideurs peuvent utiliser différents processus, y compris l'analyse avantages-coûts, pour comprendre le niveau optimal de maîtrise des risques.

Le contrôle des risques pourrait se concentrer sur les questions suivantes:

- 1- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable?
- 2- Que peut-on faire pour réduire ou éliminer les risques?
- 3- Quel est l'équilibre approprié entre les avantages, les risques et les ressources?
- 4- De nouveaux risques sont-ils introduits suite à la maîtrise des risques identifiés?

La réduction des risques : met l'accent sur les processus d'atténuation ou d'évitement du risque de qualité lorsque celui-ci dépasse un niveau spécifié (acceptable). La réduction des risques pourrait inclure des mesures prises pour atténuer la gravité et la probabilité de préjudice. Les processus qui améliorent la détectabilité des risques pourraient également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de contrôle des risques. La mise en œuvre de mesures de réduction des risques peut introduire de nouveaux risques dans le système ou augmenter l'importance d'autres risques existants. Par conséquent, il pourrait être approprié de réexaminer l'évaluation des risques afin d'identifier et d'évaluer toute modification éventuelle du risque après la mise en œuvre d'un processus de réduction des risques.

L'acceptation du risque : est une décision d'accepter le risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle ou une décision passive. Lorsque le risque ne présente pas un grand danger on peut l'accepter. Ce niveau acceptable (spécifié) dépendra de nombreux paramètres et devrait être décidé au cas par cas.

- La communication de risque : est le partage d'informations sur la gestion des risques entre les décideurs. Les parties peuvent communiquer à n'importe quelle étape du processus de gestion des risques. Le résultat du processus de gestion du risque qualité doit être communiqué et documenté de manière appropriée. Les communications pourraient inclure celles des parties intéressées; Les informations incluses peuvent concerner l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, le contrôle, le traitement, la détectabilité des risques. La communication n'a pas besoin d'être effectuée pour chaque acceptation du risque. Entre l'industrie et les autorités réglementaires, la communication concernant les décisions en matière de gestion des risques de qualité pourrait être effectuée par le biais des canaux existants tels que spécifiés dans les règlements et les lignes directrices.

- La revue de risque Un mécanisme de révision ou de suivi des événements devrait être mis en place. Les résultats du processus de gestion des risques doivent être revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences. Une fois qu'un processus de gestion des risques qualité a été initié, ce processus doit continuer à être utilisé pour les événements qui pourraient affecter la décision initiale de gestion des risques qualité, par exemple les résultats de l'examen des produits, les inspections, les audits ou le contrôle des changements non planifié. La fréquence de tout examen devrait être basée sur le niveau de risque. L'examen des risques pourrait inclure la reconsidération des décisions d'acceptation des risques.

MÉTHODE DE GESTION DES RISQUES :

La gestion des risques qualité soutient une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Il fournit des méthodes documentées, transparentes et reproductibles pour accomplir les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles sur l'évaluation de la probabilité, de la gravité et parfois de la détectabilité du risque.

Traditionnellement, les risques pour la qualité ont été évalués et gérés de diverses manières informelles sur la base. De telles approches continuent à fournir des informations utiles qui pourraient soutenir des sujets tels que le traitement des plaintes, les défauts de qualité, les déviations et l'allocation des ressources.

De plus, l'industrie pharmaceutique et les régulateurs peuvent évaluer et gérer les risques en utilisant des outils de gestion des risques reconnus et / ou des procédures internes (par exemple, des procédures opérationnelles standard). Voici une liste non exhaustive de certains de ces outils :

- Les méthodes de facilitation de la gestion des risques de base (organigrammes, feuilles de contrôle, etc.)
- Analyse des effets du mode de défaillance (FMEA)
- Mode de défaillance, analyse des effets et de la criticité (AMDEC)
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)
- l'analyse de l'exploitabilité des dangers (HAZOP)
- Analyse préliminaire des risques (PHA)
- classement des risques et filtrage
- Soutenir les outils statistiques.

Il pourrait être approprié d'adapter ces outils à des domaines spécifiques relatifs à la qualité de la substance médicamenteuse. Les méthodes de gestion des risques de qualité et les outils statistiques de soutien peuvent être utilisés en combinaison.

L'utilisation combinée offre une flexibilité qui peut faciliter l'application de principes de gestion des risques de qualité.

Le degré de rigueur et de formalité de la gestion des risques qualité doit refléter les connaissances disponibles et être proportionné à la complexité et / ou à la criticité de la question à traiter.

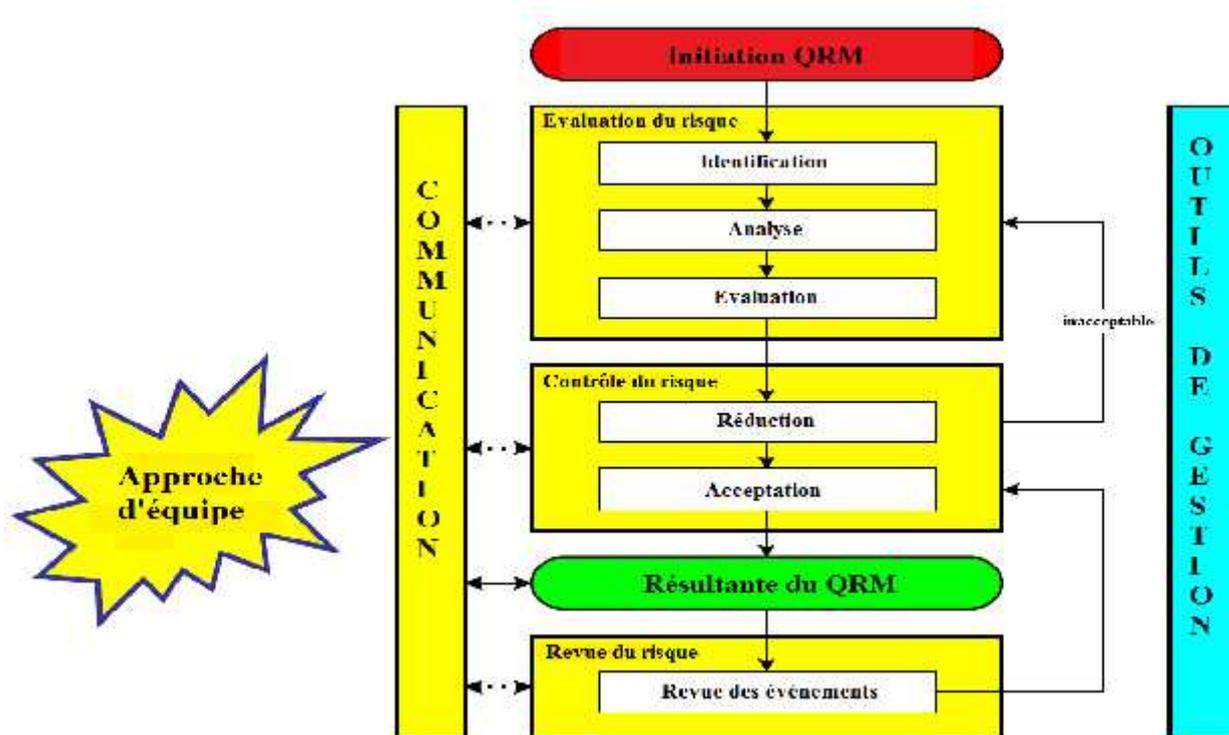


Fig.02 : Schéma de processus générale de gestion de risqué qualité selon ICH Q9[5]

Relation entre la validation et ICH Q9 :

En validation, la gestion de risque qualité va permettre de différencier les étapes critique et non critique des processus de fabrication et a déterminé la criticité des paramètres du processus devant être suivis prioritairement en validation.

Les activités de qualification des équipements, de validation des méthodes analytiques, ainsi que les modalités de revalidation d'un processus de fabrication pourront être cadrées et facilitées par les maîtrises des risques.[24]

ICH Q10 :Système de qualité pharmaceutique :

Décrivant les systèmes de qualité modernes nécessaires pour établir et maintenir un état de contrôle qui puisse assurer la réalisation d'un produit médicamenteux de qualité et faciliter l'amélioration continue tout au long du cycle de vie d'un produit médicamenteux. En s'appuyant sur :

- ISO 9000: "Systèmes de gestion de la qualité" - fondamentaux et vocabulaire
- ISO 9001: 2000: "Systèmes de gestion de la qualité" - exigences
- ISO 9004: "Systèmes de gestion de la qualité" - lignes directrices pour l'amélioration des performances
- ICH Q7a: "Guide de bonnes pratiques de fabrication pour les ingrédients pharmaceutiques actifs"
- FDA des É.-U.: «Ébauche de lignes directrices à l'intention de l'industrie concernant l'approche des systèmes de qualité visant les bonnes pratiques en matière de fabrication de produits pharmaceutiques»
- ISO 13485: 2003 Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité; Exigences à des fins réglementaires. [11]

Objectifs :[12]

1- la réalisation du produit :

Établir, mettre en place et maintenir un système qui permet la livraison de produits ayant les attributs de qualité appropriés pour répondre aux besoins des patients, des professionnels de la santé, des organismes de réglementation (y compris la conformité aux demandes réglementaires approuvées) et d'autres clients internes et externes.

2- Établir et maintenir un état de contrôle :

Mettre au point et utiliser des systèmes de surveillance et de contrôle efficaces pour la performance des processus et la qualité des produits, assurant ainsi l'adéquation et la capacité des processus. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier les systèmes de surveillance et de contrôle.

3 – Faciliter l'amélioration continue :

Identifier et mettre en œuvre des améliorations appropriées de la qualité des produits, des améliorations des processus, de la réduction de la variabilité, des innovations et des améliorations du système de qualité pharmaceutique, augmentant ainsi la capacité à satisfaire les besoins de qualité de manière cohérente. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les domaines d'amélioration continue.

Champ d'application :

Cette ligne directrice s'applique aux systèmes soutenant le développement et la fabrication de substances médicamenteuses pharmaceutiques et des médicaments (dont les produits biologiques et ceux issus des biotechnologies), et ce tout au long de leur cycle de vie. Les éléments d'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes du cycle de vie du produit, en reconnaissant les différences entre les différents objectifs et les différents objectifs.

Processus générale :

- Développement pharmaceutique:
 - Développement de substances médicamenteuses.
 - Développement de la formulation (y compris le système conteneur / fermeture) -Fabrication de produits expérimentaux.
 - Développement du système de livraison (le cas échéant).
 - Développement et mise à l'échelle des processus de fabrication.
 - Développement de méthodes analytiques.
- Transfert de technologie:
 - Nouveaux produits transférés pendant le développement.
 - Transferts à l'intérieur ou entre les sites de fabrication et d'essai pour les produits commercialisés.
- Fabrication commerciale:
 - Acquisition et contrôle des matériaux
 - Fourniture d'installations, de services publics et d'équipement
 - Production (y compris l'emballage et l'étiquetage)
 - Contrôle de qualité et assurance
 - Libération
 - Stockage
 - Distribution (hors activités grossistes).

- Arrêt du produit:
 - Conservation de la documentation
 - rétention de l'échantillon
 - Poursuite de l'évaluation et des rapports sur les produits.

Objectifs :

Les objectifs de chaque étape du cycle de vie du produit sont décrits ci-dessous.

1. Développement pharmaceutique :

L'objectif des activités de développement pharmaceutique est de concevoir un produit et son procédé de fabrication afin de fournir systématiquement les performances prévues et de répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé, ainsi qu'aux autorités réglementaires et aux exigences des clients internes. Les approches du développement pharmaceutique sont décrites dans ICH Q8. Les résultats des études exploratoires et de développement clinique, bien qu'entrant dans le champ d'application de ce guide, sont des intrants pour le développement pharmaceutique.

2. Transfert de technologie :

L'objectif des activités de transfert de technologie est de transférer les connaissances sur les produits et les processus entre le développement et la fabrication, et au sein des sites de fabrication ou entre ceux-ci, afin de réaliser le produit. Ces connaissances constituent la base du processus de fabrication, de la stratégie de contrôle, de l'approche de validation des processus et de l'amélioration continue.

3. Fabrication commerciale :

Les objectifs des activités de fabrication comprennent la réalisation du produit, l'établissement et le maintien d'un état de contrôle et la facilitation de l'amélioration continue. Le système de qualité pharmaceutique doit garantir que la qualité du produit souhaitée est régulièrement respectée, que les performances du processus sont atteintes, que l'ensemble des contrôles est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que les connaissances sont continuellement élargies.

4. Arrêt du produit :

L'objectif des activités de cessation des produits est de gérer efficacement la phase terminale du cycle de vie des produits. Pour l'abandon du produit, une approche prédéfinie doit être utilisée pour gérer des activités telles que la conservation de la documentation et des échantillons et l'évaluation continue du produit (p. Ex. Traitement et stabilité des réclamations) et les rapports conformément aux exigences réglementaires.

Éléments du système de qualité pharmaceutique :

Les éléments décrits ci-dessous pourraient être requis en partie en vertu des règlements régionaux sur les BPF. Cependant, l'intention du modèle Q10 est d'améliorer ces éléments afin de promouvoir l'approche du cycle de vie de la qualité du produit. Ces quatre éléments sont:

- Performance du processus et du système de surveillance de la qualité du produit
- Système d'action corrective et d'action préventive (CAPA)
- Système de gestion du changement
- Revue de la gestion de la performance du processus et de la qualité du produit.

Ces éléments doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes du cycle de vie du produit, en reconnaissant les différences et les objectifs de chaque étape.

Tout au long du cycle de vie des produits, les entreprises sont encouragées à évaluer les opportunités d'approches innovantes pour améliorer la qualité des produits



Fig. 03: schéma illustrant le système de qualité pharmaceutique selon ICH Q10.[27]

Système de surveillance du rendement et de qualité du produit :

Les sociétés pharmaceutiques devraient planifier et exécuter un système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits afin de garantir un état de contrôle. Un système de surveillance efficace fournit l'assurance de la capacité continue des processus et des contrôles à produire un produit de qualité désirée et à identifier les zones d'amélioration continue. Le système de surveillance du rendement du processus et de la qualité du produit devrait :

(a) Utiliser la gestion des risques qualité pour établir la stratégie de contrôle. Cela peut inclure des paramètres et attributs liés aux matériaux et composants des substances médicamenteuses et des produits médicamenteux, aux conditions de fonctionnement des installations et des équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications des produits finis et aux méthodes et fréquences associées de surveillance et de contrôle. La stratégie de contrôle devrait faciliter la rétroaction / feedforward en temps opportun et les mesures correctives et préventives appropriées.

(b) Fournir les outils pour la mesure et l'analyse des paramètres et des attributs identifiés dans la stratégie de contrôle (par exemple, la gestion des données et les outils statistiques).

- (c) Analyser les paramètres et attributs identifiés dans la stratégie de contrôle pour vérifier le fonctionnement continu dans un état de contrôle.
- (d) Identifier les sources de variation affectant la performance du processus et la qualité du produit pour les activités potentielles d'amélioration continue afin de réduire ou de contrôler les variations.
- (e) Inclure des commentaires sur la qualité des produits provenant de sources internes et externes, par exemple, les plaintes, les rejets de produits, les non-conformités, les rappels, les écarts, les audits et les inspections et constatations réglementaires;
- (f) Fournir des connaissances pour améliorer la compréhension du processus, enrichir l'espace de conception (là où il est établi) et permettre des approches novatrices pour la validation du processus.

Relation entre la validation et ICH Q10 : [25]

La mise en place d'un système de qualité efficace, tel que présentée dans ICH Q10 qui va garantir :

- identification de ce qui est critique au regard de la qualité.
- établir les contrôles nécessaire et approprié.
- évaluer et diminuer le risque de défaut de qualité.
- mettre en place régulièrement des changements nécessaire afin d'éviter des défauts futurs.

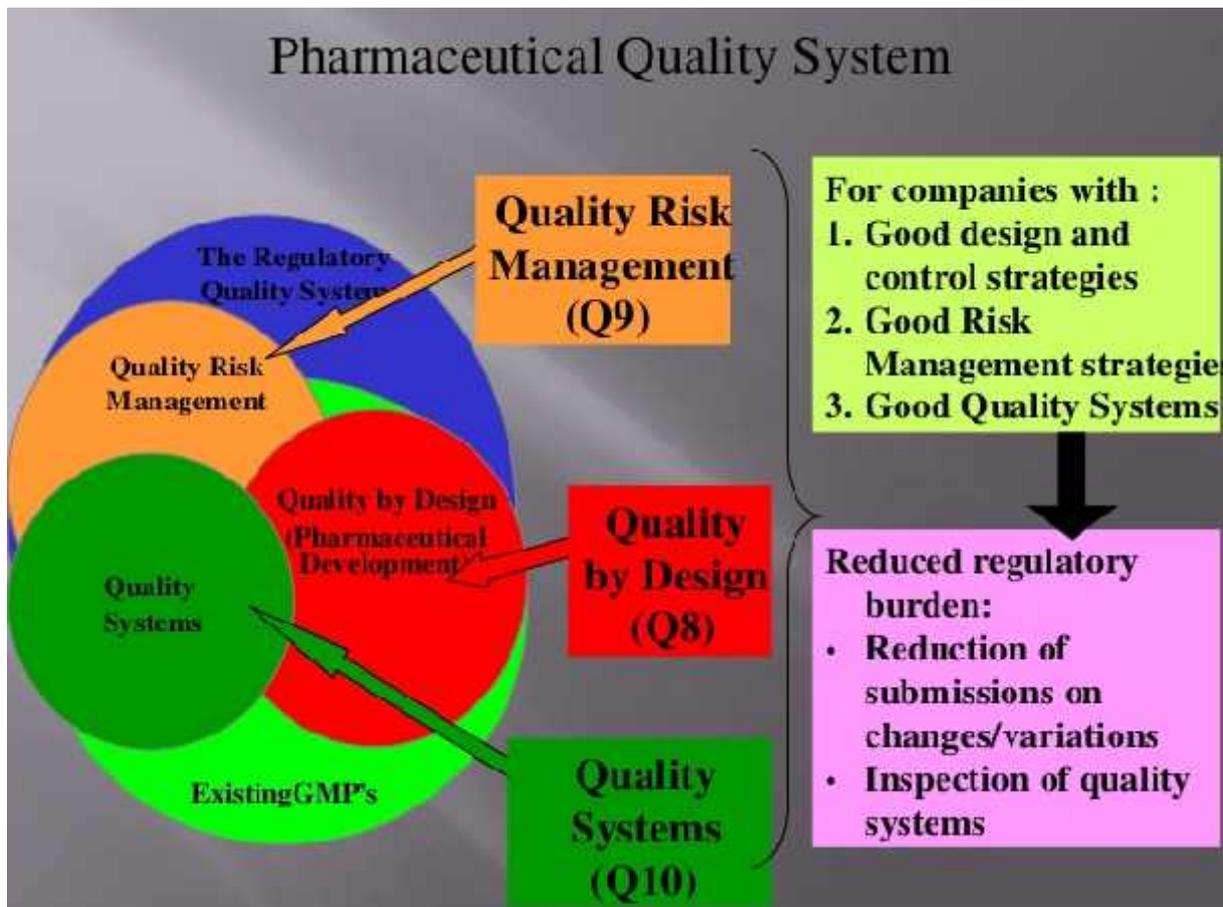


Fig. 04 : schéma illustrant le système de qualité pharmaceutique[27]

I.5.5- FDA :

I.5.5.1- Présentation :

Food and Drug Administration FDA, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est chargée de protéger la santé publique en assurant la sûreté, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, de l'approvisionnement alimentaire de notre nation, des cosmétiques et des produits émettant des radiations.

La FDA est également chargée de promouvoir la santé publique en accélérant les innovations qui rendent les médicaments plus efficaces, plus sûrs et plus abordables et en aidant le public à obtenir les informations scientifiques précises dont ils ont besoin pour utiliser les médicaments et les aliments.

La FDA est également chargée de réglementer la fabrication, la commercialisation et la distribution des produits du tabac pour protéger la santé publique et réduire l'usage du tabac par les mineurs.

Enfin, la FDA joue un rôle important dans la capacité antiterroriste de la nation. La FDA assume cette responsabilité en assurant la sécurité de l'approvisionnement alimentaire et en favorisant le développement de produits médicaux pour répondre aux menaces délibérées et émergentes de santé publique.

La FDA est organisée en un certain nombre de bureaux et de centres dirigés par un commissaire nommé par le président. Les entités les plus connues sont les cinq centres: le Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER), le Centre d'évaluation et de recherche en biologie (CBER), le Centre de recherche sur les médicaments et la santé radiologique (CDRH), le CFSAN et le Centre de médecine vétérinaire (CVM). [13]

I.5.5.2- FDA et la validation :

En janvier 2011, la FDA publie des nouvelles lignes directrices sur la validation : Principes généraux et pratiques qui remplacent celle du Mai 1987.

Directive Janvier 2011 :[14]

La FDA a publié le document d'orientation Process Validation: Principes généraux et pratiques, qui a formalisé l'approche du cycle de vie de la validation des processus en janvier 2011.

Ce document représentait une évolution significative de la réflexion sur la validation, les attentes actualisées de la FDA pour la validation du processus et l'intégration d'autres principes de fabrication pharmaceutique contemporains.

L'approche du cycle de vie de la validation a décrit les activités classées en trois étapes intégrées qui englobent tout le continuum de produits, depuis le développement jusqu'à l'arrêt du produit commercial. La discussion qui suit décrit brièvement les événements conduisant au développement de l'approche du cycle de vie et propose quelques applications futures de cette approche.[21]

Cette orientation incorpore des principes et approches que tous les fabricants peuvent utiliser pour valider les processus de fabrication. Cette orientation aligne les activités de validation de processus sur un concept de cycle de vie de produit et avec les lignes directrices Q8 (R2), Q9 et Q10.

Bien que cette orientation ne répète pas les concepts et principes énoncés dans ces lignes directrices, la FDA encourage l'utilisation de produits pharmaceutiques modernes.

Cette orientation soutient l'amélioration des processus et l'innovation grâce à une science solide.

Elle couvre les catégories de médicaments suivantes:

- Médicaments humains.
- Médicaments vétérinaires.
- Produits biologiques et biotechnologiques.
- Produits finis et ingrédients pharmaceutiques actifs (API ou substances médicamenteuses).
- Le constituant médicamenteux d'un produit combiné (médicament et dispositif médical).

Cette directive ne couvre pas les types de produits suivants:

- les aliments médicamenteux.
- Dispositifs médicaux.
- Compléments alimentaires.
- Tissus humains destinés à la transplantation.

FDA ne traite pas spécifiquement la validation des systèmes de contrôle de processus automatisés (c.-à-d. : matériel informatique et interfaces logicielles), qui sont couramment intégrés dans les médicaments modernes, équipement de fabrication. La validation du procédé pour les médicaments (produits pharmaceutiques finis et composants) est une exigence juridiquement exécutoire en vertu de l'article 501 (a) (2) (B) de la Loi (21 U.S.C. 351 (a) (2) (B)), qui stipule ce qui suit:

Une drogue . . . doit être considéré comme adultéré. . . si . . . les méthodes utilisées, ou les installations ou contrôles utilisés pour sa fabrication, transformation, conditionnement ou conservation ne sont pas conformes ou ne sont pas utilisés ou administrés conformément aux bonnes pratiques de fabrication actuelles pour assurer que ce médicament satisfait aux exigences de la présente loi quant à la sécurité et à l'identité et la force, et répond aux caractéristiques de qualité et de pureté, qu'il prétend ou est représenté à posséder.

Les règlements de la FDA décrivant les bonnes pratiques de fabrication actuelles (CGMP) pour les produits pharmaceutiques finis sont fournies dans 21 CFR parties 210 et 211.[14]

Un programme de validation réussi dépend de l'information et des connaissances du produit et développement de processus. Cette connaissance et cette compréhension sont la base de l'établissement d'approche de contrôle du processus de fabrication qui aboutit à des produits de qualité souhaitée. Les fabricants devraient:

- Comprendre les sources de variation.
- Détecter la présence et le degré de variation.
- Comprendre l'impact de la variation sur le processus et sur les attributs du produit.
- Contrôler la variation d'une manière proportionnée au risque qu'elle représente pour le processus et produit.

I.5.5.3- Approche de la validation du processus : [14]

La validation du processus est définie comme la collecte et l'évaluation de données, depuis la conception du processus jusqu'à la production commerciale, qui établit la preuve qu'un processus est capable de fournir systématiquement un produit de qualité. La validation du processus est une série d'activités qui se déroulent tout au long du cycle de vie du produit et du processus. Les directives décrivent les activités de validation des processus en trois étapes :

- **Étape 1 - Conception du processus:** La conception de processus est l'activité de définition du processus de fabrication commerciale qui sera reflétée dans les enregistrements de production et de contrôle maîtrisés. Le but de cette étape est de concevoir un processus adapté à la fabrication commerciale de routine qui peut fournir de façon constante un produit qui répond à ses attributs de qualité.
- **Étape 2 - Qualification du processus:** Au cours de cette étape, la conception du processus est évaluée pour déterminer si le procédé est capable d'une fabrication commerciale reproductible.
- **Étape 3 - Poursuite de la vérification du processus:** L'assurance continue est obtenue au cours de la routine production que le processus reste dans un état de contrôle.



Fig.05 : schéma illustrant les étapes de la validation de processus de fabrication selon FDA[27]

I.5.5.4- Différence entre les directives de la FDA 1987 et de 2011 pour la validation des processus de fabrication:

La définition de la validation des processus de 1987 définissait la validation des procédés comme «établissant des preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un processus spécifique produira systématiquement un produit répondant à ses spécifications et caractéristiques de qualité préétablies».[22]

Les nouvelles directives définissent la validation des processus comme «la collecte et l'évaluation des données, depuis la conception du processus jusqu'à la production, ce qui établit la preuve scientifique qu'un processus est capable de fournir systématiquement des produits de qualité».

A partir de la comparaison des définitions, nous pouvons clairement voir que les nouvelles directives demandent une approche du cycle de vie pour la validation des processus car elle nécessite la collecte et l'évaluation des données depuis la conception du processus tout au long de la production.

Dans le passé, les activités de validation des processus ont débuté lors de la commercialisation du produit et impliquaient la collecte d'une quantité massive de données provenant généralement de trois lots de validation de processus.

Le nombre de lots à évaluer n'était pas indiqué dans les lignes directrices de 1987, mais la plupart des entreprises utilisaient le numéro trois pour établir la reproductibilité.

La nouvelle directive n'a pas d'exigences quant au nombre de lots à utiliser, mais recommande l'utilisation de techniques statistiques pour fournir une preuve impartiale de la capacité du processus.

Une autre différence clé entre l'ancienne et la nouvelle directive est le fait que les lots de validation devraient être fabriqués dans des conditions normales par du personnel devant exécuter régulièrement chaque étape de chaque opération de l'unité.

L'ancienne directive exigeait la vérification de l'exécution du processus dans les limites des paramètres de processus n'entraînera pas de défaillance du processus ou du produit.

Lorsque nous examinons les principales différences entre la méthode traditionnelle de validation des processus et la nouvelle approche, nous constatons que la FDA demande plus d'arguments scientifiques pour soutenir les activités de validation des processus et l'utilisation d'une approche du cycle de vie.

L'approche du cycle de vie pour la validation du processus est décrite en trois étapes: Conception et développement du procédé (étape 1), vérification du processus par la fabrication de plusieurs lots à échelle commerciale (étape 2) et maintien du processus en état de contrôle pendant la routine production commerciale par surveillance continue (étape 3).

Une approche systématique du développement des produits et des processus assure la performance des activités de validation de manière documentée, méthodique, organisée et ordonnée.

Un programme de validation de processus efficace au sein d'une organisation peut s'appuyer sur l'automatisation pour mettre les bonnes données à la disposition des bonnes personnes, dans le bon but.

La FDA a adopté les principes de qualité par conception (ou QbD) dans la découverte de médicaments, le développement de produits et la fabrication commerciale.

QbD peut être considéré comme «une approche basée sur le risque des pratiques de fabrication pour s'assurer que votre développement et vos processus produisent un produit de qualité basé sur des principes scientifiques et d'ingénierie solides».

Les nouvelles directives de validation des processus et QbD favorisent une meilleure compréhension du processus et du produit, nous permettant d'atteindre des niveaux de confiance plus élevés.

L'approche de validation de processus précédente ne se prêtait pas à fournir le niveau de compréhension du processus de fabrication.

QbD est plus applicable à la première étape (Conception du processus), mais les informations recueillies au cours de cette étape sont utilisées dans les deux autres étapes (Qualification du processus et Poursuite de la vérification du processus). Les informations de l'étape 1 sont généralement transmises aux étapes 2 via le rapport de transfert technique. Les informations contenues dans ce rapport contiennent des éléments clés du protocole Stage.

L'objectif de la phase de qualification du processus est d'évaluer si le processus est capable d'une fabrication commerciale reproductible. Le protocole de qualification des performances du processus vérifie les performances du processus dans les paramètres établis. Les résultats des tests collectés et traités fournissent la preuve et la certitude que le processus est capable de produire un produit de qualité reproductible.

L'étape de vérification du processus consiste à surveiller le processus de façon continue pour s'assurer qu'il reste sous contrôle. Les attributs de qualité critiques (CQA) sont vérifiés et contrôlés au moyen de tests et d'analyses statistiques. Les données collectées pendant la surveillance ainsi que tout au long du cycle de vie du produit permettent une optimisation plus informée du processus en modifiant tout aspect de ce processus, conditions de fonctionnement, contrôles de processus, caractéristiques des matériaux, etc. est facilité car un tel changement peut avoir été pris en compte lors des activités de modélisation de l'interaction des paramètres de processus critiques (CPP) et des CQA.

L'objectif de la revalidation est de fournir la preuve que tout changement intentionnel ou involontaire du procédé ou de son environnement n'affecte pas les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

Les nouvelles directives stipulent que «les fabricants de produits existants peuvent tirer parti des connaissances acquises dans le cadre du travail de développement et de qualification des processus d'origine, ainsi que de l'expérience de fabrication pour améliorer continuellement leurs processus.

Les nouvelles directives recommandent que l'unité qualité rencontre périodiquement le personnel de production pour évaluer les données, discuter des tendances possibles ou des variations indésirables des processus, et coordonner toute action de correction ou de suivi par la production.

Avec les anciennes directives, les activités de validation du processus et leurs résultats étaient généralement effectués et évalués exclusivement par le personnel de validation du processus.

Le document d'orientation de 1987 a été publié lorsque les concepts et les principes de validation des processus étaient encore en cours d'élaboration.

Les lignes directrices de 2011 sont basées sur les expériences rassemblées par l'agence et l'industrie depuis 1987.

Les progrès technologiques dans les systèmes de soutien ont facilité l'automatisation de la collecte, du traitement et de la communication des informations pour se conformer aux nouvelles directives. [15]

I.5.6-EMA :

Est une agence communautaire créée en 1995. Son siège actuel est Londres jusqu'au retrait du Royaume-Uni de l'UE en 2019, date à laquelle l'agence déménagera à Amsterdam.

Son organisation est inspirée par celle de l'Agence équivalente des États-Unis : (FDA) qui a régulièrement travaillé à améliorer la transparence et l'indépendance face aux entreprises transnationales de la pharmacie. Le champ de responsabilité de la FDA est beaucoup plus large. Il comprend les dispositifs médicaux soumis en Europe à une réglementation différente pour les entreprises : le marquage CE. La FDA est responsable de la sécurité alimentaire qui dans l'Union européenne est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments [5]

I.5.6.1- Organisation :

L'EMA est dirigée par un directeur exécutif et est dotée d'un secrétariat d'environ 440 personnes depuis 2007.

Le conseil d'administration est son organe de tutelle, chargé notamment des questions budgétaires.

L'EMA comprend en 2013 sept comités scientifiques :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Comité pour les médicaments orphelins (COMP)
- Comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité pédiatrique (PDCO)
- Comité pour les thérapies avancées (CAT)

Directive de 2001 :

« La validation du procédé de fabrication correspond à l'assurance et la preuve documentée qu'un procédé est capable de produire de manière reproductible un produit fini de qualité requise. » (L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, 2001).

Cette directive tend à systématiser les données devant être incluses dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Néanmoins, il est reconnu que toutes les données de validation ne sont pas toujours disponibles lors du dépôt du dossier : cette directive tente alors de lier les études de développement à l'échelle laboratoire et pilote, le développement de procédé et son optimisation, avec les données à l'échelle industrielle. La progression de l'étape de pré-formulation jusqu'à la production industrielle doit être démontrée comme étant logique, raisonnée et continue. [16]

Directive Novembre 2016:[17]

Cette orientation remplace la précédente note d'orientation sur la validation du processus. La ligne directrice est harmonisée avec les documents ICH Q8, Q9 et Q10 et la possibilité d'utiliser la vérification continue du processus en plus ou à la place de la validation de processus traditionnelle décrite dans la directive précédente a été ajoutée et est encouragée. Cette directive n'introduit pas de nouvelles exigences sur les médicaments déjà autorisés sur le marché, mais précise comment les entreprises peuvent tirer parti des nouvelles possibilités offertes par l'amélioration de la compréhension des procédés couplée à des outils de gestion des risques dans un système qualité efficace décrit par ICH Q8, Q9 et Q10.

La validation du procédé peut être définie comme une preuve documentée que le procédé, exploité selon des paramètres établis, peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un médicament répondant à ses spécifications et attributs de qualité prédéterminés.

I.5.6.2- Champ d'application :[17]

Elle est destinée à fournir des indications sur les informations de validation du procédé et les données à fournir dans les soumissions réglementaires pour les formes posologiques finies des médicaments chimiques à usage humain et vétérinaire. Les principes généraux s'appliquent également aux substances actives. Cependant, l'information sur la validation des substances actives non stériles n'est pas requise dans le dossier. De plus, les attentes pour les substances actives sont contenues dans ICH Q11 et donc les informations ne sont pas répétées dans ce document.

Les principes décrits sont également applicables aux médicaments biologiques. Cependant, ils devraient être examinés au cas par cas, compte tenu de la nature complexe et de la variabilité inhérente de la substance biologique.

I.5.6.3- Validation du processus

1. Validation de processus traditionnelle

Le schéma de validation du processus à suivre doit être inclus dans le dossier AMM. Le système devrait inclure une description du procédé de fabrication, des essais à effectuer et des critères d'acceptation, une description des contrôles supplémentaires en place et des données à collecter. Une justification du schéma de validation du processus choisi doit être présentée dans le Module 3 et le Résumé global de la qualité pour les médicaments à usage humain et dans la Partie 2.B et le Résumé pharmaceutique détaillé et critique pour les médicaments vétérinaires.

Dans certains cas, toutefois, il est jugé nécessaire de fournir des données de validation de la production dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché au moment de la soumission réglementaire, par exemple lorsque le produit est biologique / biotechnologique ou que le demandeur propose une fabrication.

Dans ces cas, les données doivent être fournies dans le dossier sur un certain nombre de lots consécutifs à l'échelle de la production avant l'approbation. Le nombre de lots devrait être basé sur la variabilité du processus, la complexité du processus / produit, la connaissance du processus acquise au cours du développement, les données de soutien à l'échelle commerciale pendant le transfert de technologie et l'expérience globale du fabricant.

Les données sur un minimum de 3 lots d'échelle de production doivent être soumises, sauf justification contraire. Les données sur 1 ou 2 lots d'échelle de production peuvent suffire lorsque celles-ci sont supportées par des lots à l'échelle pilote et une justification comme souligné ci-dessus.

Les études devraient aborder les étapes critiques de la fabrication en effectuant des essais supplémentaires si nécessaire.

2. Vérification en continue du processus :

La vérification en continue des processus est une approche alternative à la validation traditionnelle des processus dans laquelle la performance des processus de fabrication est surveillée et évaluée en permanence (ICH Q8). La vérification en continue du processus peut être utilisée en plus ou à la place de la validation de processus traditionnelle.

Il s'agit d'une approche scientifique et en temps réel basée sur le risque pour vérifier et démontrer qu'un processus fonctionnant dans les paramètres spécifiés prédéfinis produit systématiquement du matériel répondant à tous ses attributs de qualité critiques (CQA) et aux exigences de la stratégie de contrôle. Afin de permettre une vérification en continue des processus, les entreprises devraient effectuer, le cas échéant, des contrôles complets en ligne, en ligne ou en ligne et surveiller la performance des processus et la qualité des produits pour chaque lot.

Les données pertinentes sur les attributs de qualité des matériaux ou composants entrants, des matériaux en cours de fabrication et des produits finis doivent être collectées. Cela devrait inclure la vérification des attributs, des paramètres et des points de terminaison, ainsi que l'évaluation de l'AQC et des tendances des paramètres de processus critiques (PPC). Les applications de technologie analytique de processus (PAT) telles que la spectroscopie proche infrarouge avec ou sans boucle de rétroaction (détermination de la fin de l'homogénéité du mélange, détermination de la surface des granules, détermination de l'uniformité du contenu avec une grande taille d'échantillon).

Une connaissance et une compréhension suffisantes du processus sont requises pour soutenir la vérification continue du processus. Cependant, la portée et l'étendue de la vérification continue des processus seront influencées par un certain nombre de facteurs, notamment:

- les connaissances préalables en matière de développement et de fabrication de produits et / ou procédés similaires;
- l'étendue de la compréhension du processus acquise grâce aux études de développement et à l'expérience de fabrication commerciale;
- la complexité du produit et / ou du processus de fabrication;
- le niveau d'automatisation des processus et les technologies analytiques utilisées;
- pour les produits existants, en référence au cycle de vie du produit, à la robustesse du processus et à l'historique de fabrication depuis le moment de la commercialisation, le cas échéant.

Une discussion sur l'opportunité et la faisabilité de la stratégie de vérification en continue du processus devrait être incluse dans la section développement du dossier et devrait être soutenue par des données provenant au moins de lots de laboratoire ou de pilotes. Une description de la stratégie de vérification en continue du procédé, y compris les paramètres du procédé et les attributs matériels qui seront surveillés, ainsi que les méthodes d'analyse qui seront utilisées, doivent être incluses comme décrit à l'annexe 1, avec renvoi à la section validation du dossier. Les données réelles générées lors de la vérification en continue du procédé à l'échelle de production doivent être disponibles sur le site pour inspection.

Le demandeur doit définir le stade auquel le processus est considéré comme étant maîtrisé et l'exercice de validation achevé avant la mise sur le marché du produit, et la base sur laquelle cette décision sera prise. La discussion devrait inclure une justification du nombre de lots à utiliser en fonction de la complexité et de la variabilité attendue du procédé et de l'expérience de fabrication existante du site de fabrication. La vérification en continue du processus serait considérée comme la méthode la plus appropriée pour valider les processus continus.

La vérification en continue du processus peut être introduite à tout moment dans le cycle de vie du produit. Il peut être utilisé pour la production commerciale initiale, pour valider à nouveau les produits commercialisés dans le cadre de changements de processus ou pour soutenir une amélioration continue.

La vérification en continue du processus dépend de la conformité aux principes et aux exigences des BPF. Les systèmes de qualité pharmaceutique (PQS) décrits dans la ligne directrice Q10 de l'ICH peuvent compléter les exigences GMP. Cependant, les questions relatives aux BPF et à la qualité de service ne doivent pas être incluses dans la soumission, car elles sont évaluées et traitées par les inspecteurs de BPF.

3. Approche hybride :

Se traduit par un mélange des deux approches précédentes. En effet, il peut être nécessaire de les appliquer alternativement à des étapes différentes du processus de fabrication. Elle doit être clairement détaillée et justifier dans le dossier d'enregistrement.

II - Notion des types de validation du procédé de fabrication :

La qualité des produits est le pilier des industries pharmaceutiques et résulte d'une attention particulière à un certain nombre de facteurs, notamment la sélection de pièces et de matière de qualité, la conception adéquate des processus de fabrication et le contrôle des variables et les essais. La validation des processus fait partie intégrante du programme d'assurance de la qualité dans les industries. En validant chaque étape du processus de fabrication et selon où se situe la validation par rapport à la production commerciale on distingue quatre types de validation : [26]

- Validation prospective.
- Validation rétrospective.
- Validation simultanée.
- Revalidation.

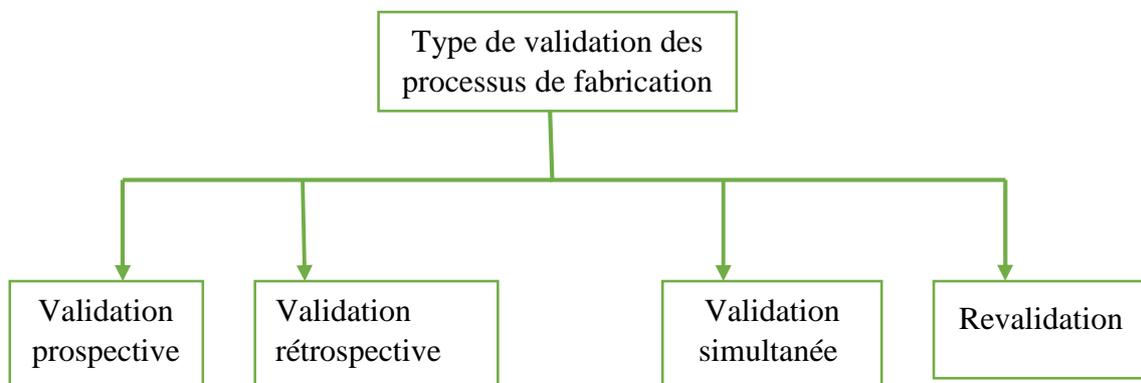


Fig.06 : schéma illustrant les types de validation de processus.(Originale)

II.1 -Définitions générales :[27]

II.1.1 - Validation prospective :

Cette validation est généralement effectuée avant la commercialisation d'un nouveau produit ou d'un produit fabriqué selon un processus de fabrication révisé (comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit). Effectué sur au moins trois lots de productions successives.

Dans la validation prospective, le protocole de validation est exécuté avant que le processus ne soit utilisé commercialement. Pendant la phase de développement du produit, la production de processus devrait être catégorisée en étapes individuelles.

Chaque étape doit être évaluée sur la base d'expérience ou des considérations théoriques pour déterminer les paramètres critiques qui peuvent affecter la qualité de produit fini. Une série d'expériences devrait être conçue pour déterminer la criticité de ces facteurs.

Tout l'équipement, l'environnement de production et les méthodes d'essai analytiques à utiliser devront être entièrement validés. Les documents de lot maître peuvent être préparés seulement après que les paramètres critiques du processus ont été identifiés et les paramètres de la machine composant les spécifications et les conditions environnementales ont été déterminés.

Voici les différents éléments qui peuvent apparaître dans les documents de validation :

- Brève description du processus.
- Résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier.
- Liste des équipements / installations à utiliser (y compris la mesure, équipement de surveillance / enregistrement) avec son état d'étalonnage.
- Spécifications du produit fini en vue de la libération.
- Liste des méthodes d'analyse appropriées.
- Contrôles proposés avec critères d'acceptation.
- Tests supplémentaires à effectuer avec des critères d'acceptation et d'analyse de la validation.
- Plan d'échantillonnage.
- Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats.
- Fonctions et responsabilités.
- Calendrier proposé.

II.1.2 - Validation rétrospective : [34]

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable, par conséquent, on effectue une validation rétrospective basée sur l'examen des essais de fabrication historique, ce type de validation d'un processus est réalisée pour un produit déjà en commercialisation.

Cette validation n'est applicable que pour les processus bien établis et qui n'ont subi aucun changement important, elle se fait dans le cas où il y a suffisamment de lots fabriqués ainsi qu'un historique suffisant du produit.

Les étapes impliquées nécessitent la préparation d'un protocole spécifique et la notification des résultats des données de l'examen, conduisant à une conclusion et une recommandation.

Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective devraient être représentatifs de tous les lots réalisés lors de l'examen, y compris les lots qui n'ont pas respecté les spécifications et devraient être suffisants en nombre et démontrer la cohérence du processus. Les tests supplémentaires des échantillons conservés peuvent être nécessaires pour obtenir les quantités ou les types de données pour valider rétrospectivement le processus.

Pour la validation rétrospective, généralement des données de dix à trente lots consécutifs doivent être examinés.

Quelques éléments essentiels pour la validation rétrospective :

- Lots fabriqués pour une période définie (minimum 10 derniers lots consécutifs).
- Lot / taille / fabricant / année.
- les documents de fabrication et de conditionnement.
- les spécifications actuelles des matières premières et du produit fini.
- Liste d'action corrective prises et les changements apportés aux documents de validation.
- Données des essais de stabilité.

II.1.3 - Validation simultanée : [27]

La validation concomitante est réalisée durant la production de routine. Ce type de validation ne doit être qu'exceptionnel et doit être justifié, documenté et approuvé par le personnel autorisé. Elle peut s'appliquer dans certaines circonstances par exemple :

- Les données sur les lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lot de substance active a été produit.
- Les lots de substance active sont produits rarement.

II .2- Maîtrise des changements, revue qualité périodique et revalidation :

II .2.1- Maîtrise des changements :

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

La maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des secteurs concernés examinent les changements proposés.

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

La finalité d'un système de maîtrise des changements est de veiller à ce que toutes les modifications signalées ou demandées soient examinées, documentées et autorisées par l'Assurance Qualité de façon satisfaisante. [27]

II .2.2 -Revue qualité périodique :

L'examen annuel de la qualité des produits est un examen autorisé visant à vérifier la cohérence du processus existant et l'adéquation des spécifications actuelles des matières premières et des produits finis.

L'examen annuel de la qualité des produits (PQR) est un outil d'amélioration de la qualité efficace pour améliorer la cohérence du processus et la qualité globale du produit. Le PQR permettra d'obtenir une vue plus large des données sur les produits, de saisir les tendances et de déterminer le besoin de revalidation et des changements.

GPM américaine exigent une évaluation annuelle des normes de qualité d'un produit pharmaceutique afin de déterminer le besoin d'ajustements dans les spécifications des produits pharmaceutiques, les procédures de fabrication et les contrôles. Sous-partie J du 21 CFR 211.180 recommande l'examen d'un nombre représentatif de lots approuvés ainsi que rejetés.

Le rapport d'examen de la qualité du produit doit contenir au moins les informations suivantes:

- Un examen des matières de départ et des matières d'emballage primaire en contact avec le produit utilisés en particulier ceux provenant des nouvelles sources.
- Un examen des contrôles en cours de fabrication et des résultats des produits finis
- Un examen de tous les lots qui n'ont pas respecté les spécifications établies et leur enquête
- Un examen de tous les écarts ou non-conformités importants et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises.
- Un examen de tous les changements apportés aux processus ou aux méthodes d'analyse
- Un examen des variations d'autorisation de mise sur le marché soumises / accordées / refusées, y compris celles relatives aux dossiers de pays tiers (exportation uniquement)
- Un examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité et des tendances défavorables.
- Un examen des retours de produits liés à la qualité, des plaintes et des rappels et des enquêtes effectuées à l'époque.
- Un examen de l'adéquation de tout autre processus de produit ou actions correctives précédentes.

- Pour les nouvelles autorisations de mise sur le marché et les modifications des autorisations de mise sur le marché, un examen des engagements post-commercialisation.

- L'état de qualification des équipements et services critiques pertinents, par ex. HVAC, eau, gaz comprimés, etc.[28]

II .2.3 -Revalidation:

La revalidation fournit la preuve que les changements introduits dans un processus et / ou dans son environnement n'ont pas d'effets indésirables sur les caractéristiques du processus et la qualité du produit.

Il y a deux types de revalidation :

- La revalidation périodique en vue de confirmer la maîtrise du procédé.
- La revalidation à la suite d'un changement.

Certains des changements qui nécessitent une revalidation sont les suivants:

- Changements dans les matières premières (propriétés physiques telles que la densité, la viscosité, distribution granulométrique et humidité). Cela peut affecter le processus ou le produit.

- Changements dans le matériel d'emballage.

- Changements dans le processus (par exemple, temps de mélange, températures de séchage et taille du lot).

- Changements dans l'équipement (par exemple : ajout du système de détection automatique).

- Changements dans l'usine / l'installation.

Une décision de ne pas effectuer des études de revalidation doit être pleinement justifiée et documentée.[35]

II .3- Autre type de validation :

II .3.1 - Validation des méthodes de prélèvements :

Les méthodes de prélèvements est une suite d'opération destinées à sélectionner une fraction d'une substance pharmaceutique dans un but précis. Il doit être adapté :

- au but recherché
- aux types de contrôles à pratiquer sur les échantillons, et à la substance échantillonner.

II .3.1.1 - But de prélèvement : [31]

Le prélèvement peut être nécessaire à diverses fins, par exemple :

- acceptation d arrivage.
- Autorisation de mise en circulation de lot.
- Contrôle en cours de fabrication.
- Inspection pour le dédouanement.
- Pour la recherche d'une détérioration et d'une adultération.

II .3.1.2 - Types de contrôles : [31]

Les contrôles que l'on prévoit de pratiquer sur l'échantillon peuvent être de trois types :

- Vérification de l'identité d'une substance.
- Essai complet selon les indications de la pharmacopée ou d'un manuel analogue.
- Exécution d'essais spéciaux.

II .3.1.3- Catégorie et type de substance :

Les substances à échantillonner peuvent appartenir aux catégories suivantes :

- Substance en vrac, représenter par :

- les matières premières (substances pharmaceutiques et excipients) sous forme solide, liquide ou pâteuse.

- les médicaments d'origine végétale, tel que les feuilles, herbes, fleurs.

Un soin particulier doit être apportée à certaines substances en vrac, par exemple les substances très actives, toxiques, hygroscopique, sensible à la lumière ou qui exigent des précautions microbiologiques particulières.

- Les intermédiaires dans le processus de fabrication.
- Médicaments (avant et après le conditionnement).

Pour les médicaments finis, la méthode d'échantillonnage doit tenir compte des essais officiels et non officiels requis pour la forme pharmaceutique en cause (par exemple comprimés, préparations pour usage parentérale). [31]



Fig.07 : schéma représente un préleveur de poudre à une petite quantité.[27]

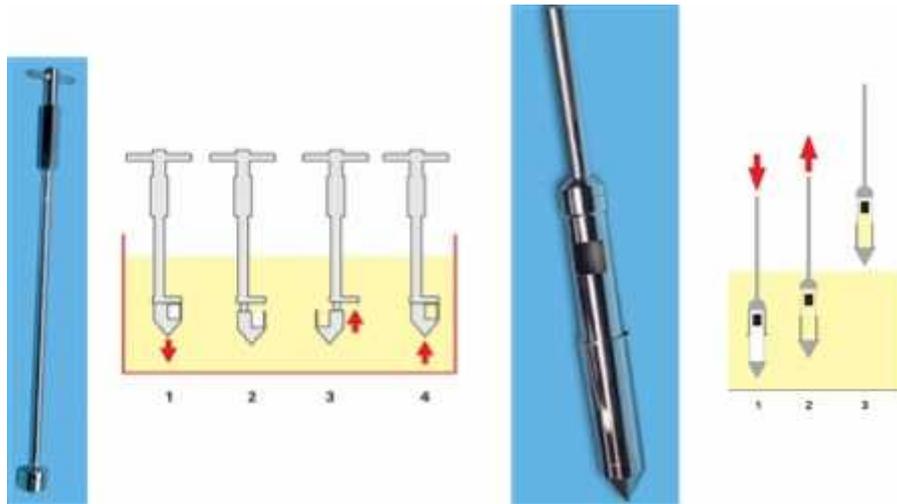


Fig.08 : schéma représente un préleveur pour poudre cohésives.[27]

II .3.1.4- Protocole de validation des méthodes de prélèvement : [32]

1. Identifiez soigneusement au moins 10 emplacements d'échantillonnage dans le mélangeur pour représenter les zones potentielles de mauvais mélange. Par exemple, dans les mélangeurs à tambour (tels que les mélangeurs en V, les doubles cônes, ou mélangeurs à tambour), les échantillons doivent être choisis parmi au moins deux profondeurs le long de le mélangeur. Pour les mélangeurs à convection (comme un mélangeur à ruban), un effort particulier doit être effectué pour mettre en œuvre un échantillonnage volumétrique uniforme pour inclure les coins et la décharge (au moins 20 emplacements sont recommandés pour valider adéquatement les mélangeurs par convection).

2. Collectez au moins 3 échantillons répétés à partir de chaque emplacement. Les échantillons doivent respecter les critères suivants:

- Analyser un échantillon par emplacement (nombre d'échantillons (n) = 10) (n = 20 pour le mélangeur à ruban).
- RSD (écart-type relatif) de tous les résultats individuels ≤ 5,0%.

II .3.2 - Validation de stockage : [37, 38]

Selon l'OMS :

Des dispositions devraient exister pour garantir que les matières utilisées, les produits intermédiaires, et les produits finis sont stockés dans des conditions appropriées. Le stockage ne devrait pas avoir tout effet négatif sur le traitement, la stabilité, la sécurité, l'efficacité ou la qualité des matières, produits intermédiaires, produits en vrac et produits finis.

Les bonnes pratiques de fabrication exigent que le temps de retenue maximal autorisé doit être établi pour garantir que le produit en vrac peut être conservé, en attendant la prochaine étape de transformation. Ces périodes doivent être soutenues par des données adéquates démontrant que le produit sera stable pendant toute la durée de conservation approuvée.

Il convient donc d'établir des temps de retenue maximum admissibles pour les matières premières, produits intermédiaires, produits en vrac et produits finis sur la base d'essais liés aux conditions de stockage.

Les données justifiant le temps de retenue peuvent être collectées pendant le développement sur l'échelle de lots pilote, pendant la validation du processus, ou dans le cadre d'une déviation avec des tests appropriés.

Les fabricants peuvent utiliser un organigramme pour examiner les procédures de fabrication d'un produit et déterminer les étapes critiques du processus de fabrication pour s'assurer que les durées de stockage maximales et les conditions de stockage sont respectées avant l'utilisation des intermédiaires de production pour l'étape suivante.

En général, pour les formes posologiques solides orales, les étapes suivantes doivent être considérées:

- préparation du liant à la granulation.
- granulation humide à séchage.
- granules séchés à la lubrification / mélange.
- lubrification / mélange à la compression.
- compression à l'enrobage.
- préparation de la solution d'enrobage aqueuse pour l'enrobage.

En général, le tableau suivant fournit des exemples de temps de maintien généralement acceptés pour les matières, produits intermédiaires, en vrac ou finis emballés et stockés dans des conteneurs, basé sur la connaissance du produit. Cependant, des cas spécifiques peuvent nécessiter d'autres périodes de stockage basées sur des données.

Tableau 1. Exemple de temps de stockage maximum sans données de temps de maintien[38]

Étape	Période de stockage maximale suggérée par l'OMS
Stockage des matériaux distribués	5 to 30 jours
Solutions préparées (y compris les pâtes de granulation, solutions et suspensions de revêtement)	8 to 24 h
Granules	2 to 30 jours
Mélange	1 to 2 jours
Comprimés de base - non couchés (en vrac conteneurs)	30 jours
Comprimés enrobés (en vrac)	30 jours

Les temps de retenue doivent être établis pour les matières, les produits intermédiaires, en vrac ou finis qui sont stockés pendant de longues périodes.

L'évaluation des risques (spécifique au produit) peut aider les fabricants à déterminer les étapes, les essais, les intervalles et les périodes de stockage considéré pour une étude de temps d'attente.

Les données de temps de maintien dans des conditions spécifiées devraient démontrer une stabilité de la forme posologique dans l'emballage commercialisé.

Le stockage provisoire de la forme posologique dans des récipients ne doit généralement pas dépasser six mois.

Tableau 2. Exemples d'étapes et de tests pouvant être envisagés, pour la détermination de la durée de stockage.[38]

Étape	Exemples de tests à considérer suggéré par l'OMS
Stockage des matériaux distribués	Test microbien
Solutions préparées (y compris les pâtes de granulation, solutions et suspensions de revêtement)	Apparence physique - Gravité spécifique Viscosité – Sédimentation – pH - Test microbien
Granules	La description - Perte sur le séchage Teneur en eau - Répartition granulométrique Densité en vrac - densité de prise Angle de repos
Mélange	Test microbien-Teneur en humidité Uniformité du mélange-La taille des particules Masse volumique
Comprimés de base - non couchés (en vrac conteneurs)	La description- Épaisseur- Friabilité Dureté- Apparence
Comprimés enrobés (en vrac)	La description – Dureté – Épaisseur – Friabilité - Apparence - Profil de dissolution - Désintégration - Essai Produits de dégradation / substances apparentées (le cas échéant) Uniformité des unités de dosage Teneur en humidité - Test microbien

II .4- Documentation :

Il existe quatre types de document pour la validation qui sont :

- Plan directeur de validation.
- Protocole de validation.
- Rapport de validation.
- Procédure d'opération standard.

II .4.1- Plan directeur de validation :[29]

Un plan directeur de validation est un document qui résume la philosophie, les intentions et les approches globales de l'entreprise à utiliser pour établir l'adéquation de la performance. Le plan directeur de validation doit être approuvé par la direction.

Le plan directeur de validation doit fournir un aperçu de l'ensemble de l'opération de validation, de sa structure organisationnelle, de son contenu et de sa planification. Les principaux éléments sont la liste / l'inventaire des articles à valider et le calendrier de planification. Toutes les activités de validation relatives aux opérations techniques critiques, pertinentes pour les contrôles des produits et des processus au sein d'une entreprise, doivent être incluses dans le plan directeur de validation. Il devrait comprendre toutes les validations prospectives, concurrentes et rétrospectives ainsi que la revalidation.

Il détient même l'étalonnage et la qualification des équipements, le résumé et les conditions du protocole de validation. Le VMP devrait être un document de synthèse. Le VMP devrait contenir des données sur au moins les éléments suivants:

- Politique de validation.
- Structure organisationnelle des activités de validation.
- Résumé des installations, systèmes, équipements et processus à valider.
- Format de la documentation: Format à utiliser pour les protocoles et les rapports.
- Planification et la programmation.
- Changement de contrôle.
- Référence au document existant.
- Dans le cas de grands projets, il peut être nécessaire de créer des plans directeurs de validation distincts.

Les avantages du plan directeur de validation : [30]

- Minimiser les coûts de non-conformité.
- Réduire le travail.
- Réduire les lots rejetés.
- Éviter les lots rappelés.
- Aide à l'approbation de nouveaux médicaments.
- Inspections satisfaisantes.
- Image de l'entreprise.
- Gain financier.
- Contrats de tiers sécurisés.
- Protection juridique corporative.

II .4.2- Protocole de validation :[36]

Un protocole écrit devrait être établi qui spécifie comment la qualification et la validation seront effectuées. Le protocole devrait être revu et approuvé. Le protocole devrait spécifier les étapes critiques et les critères d'acceptation. Toute modification du plan telle que définie dans le protocole doit être documentée avec une justification appropriée.

Les protocoles de validation de processus doivent inclure les éléments suivants:

- Objectifs, champ d'application de la validation.
- les responsabilités concernant l'exécution, la réalisation des analyses, l'approbation, etc...
- Type de validation: prospective, concomitante, rétrospective, revalidation.
- Nombre et sélection des lots devant figurer sur l'étude de validation.
- Une liste de tous les équipements à utiliser.
- les IPC à réaliser et leurs spécifications.
- Paramètres de processus critiques et leurs respectives tolérances.
- la description du procédé de fabrication.
- Points d'échantillonnage, étapes d'échantillonnage, méthodes d'échantillonnage, plans d'échantillonnage.
- Outils statistiques à utiliser dans l'analyse des données.
- Spécifications pour les matières premières et les matériaux d'emballage et méthodes d'essai.
- les études de stabilité devant être réalisées.
- les méthodes d'essais analytiques utilisées.
- la conclusion statuant sur le déroulement de la validation.

II .4.3- Rapport de validation :[36]

Un rapport écrit devrait être disponible après l'achèvement de la validation. Si jugé acceptable, il devrait être approuvé et autorisé (signé et daté). Le rapport devrait inclure au moins les éléments suivants:

- Titre et objectif de l'étude.
- Référence au protocole.
- Détails du matériel.
- Équipement.
- Programmes et cycles utilisés.
- Détails des procédures et des méthodes d'essai.
- Résultats (comparés à l'acceptation critères) et certificats d'analyse.
- Recommandations sur la limite et les critères à appliquer sur une base future.

II .4.4- Procédure d'opération standard SOP :[33]

Des procédures d'utilisation normalisées (SOP) sont émises pour donner des instructions précises aux employés dans les domaines de responsabilité, les instructions de travail, les spécifications appropriées et les dossiers requis. Ces procédures de contour, doivent être suivies pour réclamer la conformité avec les principes de GMP ou d'autres règles statutaires et règlements.

Les aspects généraux couverts par les SOP sont la préparation et la maintenance de la zone de travail, comme le lavage et la stérilisation, la décontamination et la zone d'essai. Même le travail effectué en laboratoire a été documenté, par exemple les opérations de laboratoire impliquant la réception de réactifs, les étalons, la préparation des réactifs, l'étiquetage et le stockage, les procédures d'essai, le matériel de référence, l'identification, la manipulation, le stockage et les Même les détails des équipements et leur maintenance ont également été impliqués. Le généraldes SOP implique:

- Titre.
- Code.
- Objectif.
- Champ d'application.
- Définitions.
- Description.
- Sécurité.
- Documentation.
- Date d'entrée en vigueur, date de révision, version.
- Numéro.
- Références

III-Validation prospective du procédé de fabrication :

Il a toujours été connu que les installations et les processus impliqués dans la production pharmaceutique impactent significativement sur la qualité des produits. Les processus comprennent les matières premières et les inspections d'équipement ainsi que les contrôles en cours de fabrication.

Le but des contrôles de processus est de surveiller les performances du processus de fabrication, et donc, le valider.

Ainsi, la validation prospective du procédé de fabrication est un outil important dans l'industrie pharmaceutique moderne et représente une partie intégrante d'assurance de qualité en examinant l'ensemble des étapes d'un processus de fabrication. [39]

III.1- Phases de la validation de processus de fabrication :

Les activités relatives aux études de validation peuvent être classées en trois phases : [40]

III.1.1-Phase de pré-qualification :

C'est la phase de pré-validation qui couvre :

- Les activités liées à la recherche de produits et son développement.
- Etudes de formulation des lots pilotes.
- Etudes à grande échelle.
- Transfert des technologies à l'échelle commerciale.
- l'établissement des conditions de stabilité et de stockage.
- la manipulation des formes posologiques.
- qualification de l'équipement.
- document de production maître.
- qualification opérationnelle et processus de capacité.

III.1.2- Phase de validation de procédé :

Il est conçu pour vérifier que tous les limites des paramètres critiques du processus sont validées et que des produits de qualité satisfaisante peuvent être produits même sous les pires conditions.

III.1.3- Phase de maintenance de la validation :

il faut souvent un examen de tous les documents liés aux processus, y compris la validation des rapports d'audit pour assurer qu'il n'y a pas eu des changements, écarts, échecs et modifications du processus de fabrication et que tous les standards des procédures opérationnelles (SOP), ont été suivis à ce stade, l'équipe de validation assure également qu'il n'y a pas des changements qui auraient dû entraîner la requalification et la revalidation.

Une conception et une validation soignées des systèmes et des contrôles de processus peuvent établir un haut degré de confiance que tous les lots produits rencontreront leurs spécifications prévues. Il est entendu que tout au long de la fabrication et du contrôle, les opérations sont menées conformément à le principe de bonnes pratiques de fabrication (GMP).

Les étapes de validation recommandées dans GMP peuvent être résumées comme suit: [41]

- Comme condition préalable, toutes les études devraient être menée conformément à un protocole détaillé, préétabli ou série de protocoles, qui à son tour est soumis à un contrôle formel.
- Le personnel qui dirige les études et ceux qui dirigent le processus devrait être approprié formé et qualifié et être adapté et compétent pour effectuer la tâche assigné à eux.
- Toutes les données générées au cours des études devraient être officiellement examinées.
- Installations d'essai appropriées, équipement, instruments et méthodologie devrait être disponible.
- Les zones à atmosphère contrôlé adaptées devraient être disponible à la fois dans le «local» et l'environnement de fond.
- Le processus devrait être revalidé à un intervalle.
- Une documentation complète devrait être disponible pour définir le support et enregistrer la validation globale du processus.

III.2- Organisation :[41]

La validation prospective nécessite un programme planifié et une organisation pour le réaliser, l'organisation doit définir la responsabilité et l'autorité de chacun des groupes participant au programme et l'objectif de validation du processus.

La structure doit être sur mesure pour répondre aux exigences de l'organisation spécifique, et ceux-ci varient d'une entreprise à l'autre. Le point important est qu'une structure définie existe, est acceptée et est en fonctionnement. Une structure de gestion de projet efficace devra être établie afin de planifier, exécuter et contrôler le programme.

Sans responsabilités et autorité clairement définies, le résultat des efforts de validation des processus peuvent ne pas être adéquats et ne pas être conformes aux exigences cGMP.

III.3- Document maître :[41]

Un programme de validation prospective efficace doit être soutenu par la documentation allant de l'initiation du produit à la production à grande échelle. Le complet package de documentation peut être appelé fichier de documentation maître.

Il s'accumulera au fur et à mesure que le concept de produit progressera au point d'être mis en production à grande échelle, en fournissant un historique du produit aussi complet que possible.

Le paquet final sera le travail de nombreux groupes individuels au sein de l'organisation. Il se composera des rapports, des procédures, des protocoles, des spécifications, des méthodes, et tout autre document critique relatif à la formulation, le processus, et le développement des méthodes analytiques. Le paquet peut contenir les réels rapports, ou il peut utiliser des renvois à la documentation officielle, interne et externe à l'organisation.

Le fichier de documentation de base complet fournit non seulement la justification du produit, du processus et du test, mais devient également la source de référence pour toutes les questions relatives à la fabrication d'un produit dans une usine d'emplacement.

Ce fichier de documentation maître ne doit toutefois pas être confondu avec le concept du document de produit principal, essentiel pour la fabrication de routine du produit.

III.4- Développement de produit :[41]

Le développement de produit commence généralement quand une entité chimique active a été montrée qu'elle possède les attributs nécessaires pour un produit commercial. En règle générale, les activités de développement de produits peuvent être subdivisées en :

- Le développement de la formulation.
- Le développement de processus.
- Le développement à grande échelle.

III.4.1- développement de la formule :

Le développement de formulation fournit les informations de base sur le produit chimique actif de la formule, et l'impact des matières premières ou des excipients sur le produit. Les données de soutien générées au cours de ces activités peuvent inclure les éléments suivants:

III.4.1.1- Profil de préformulation :

- Définition : [45]

La préformulation est un groupe d'études qui se concentrent sur les propriétés physicochimiques d'un nouveau médicament qui pourraient affecter la performance du médicament et le développement d'une forme posologique. Cela pourrait fournir des informations importantes pour la conception de la formulation ou soutenir le besoin de modification moléculaire.

Chaque médicament a des propriétés chimiques et physiques intrinsèques qui ont été considérées avant le développement de la formulation pharmaceutique. Cette propriété fournit le cadre pour la combinaison de médicaments avec des ingrédients pharmaceutiques dans la fabrication de la forme posologique.

- Objectif : [47]

- développer la forme posologique stable.
- la compatibilité avec les autres ingrédients.
- d'établir le paramètre physico-chimique de nouvelles substances médicamenteuses.
- générer des informations utiles au formulateur dans le développement de formes posologiques stables et biodisponibles qui peuvent être produites en masse.

- Propriétés organoleptiques: Aspect, forme, couleur, odeur et gout.

Exemple :

Couleur:elle doit être peu attrayante pour les yeux. En effet, une modification de coloration du principe actif peut par exemple être due à une oxydation du principe actif ou encore à des conditions de conservation inadaptées.

Goût:on utilise le PA amer dans une formulation en gélule ou on peut la supprimer par des arômes, etc.

- Propriétés physico-chimiques : [44]

- Hygroscopicité:De nombreuses substances médicamenteuses ont tendance à absorber l'humidité. Certaines molécules, particulièrement hygroscopiques, nécessitent de travailler dans des locaux à très faible taux d'humidité.
- Le polymorphisme : se définit comme la capacité des molécules d'un produit à s'agencer différemment dans un solide. Ce phénomène n'est pas sans conséquence puisque le polymorphisme peut modifier la biodisponibilité.
- La solubilité : Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle va orienter le choix de la forme d'administration et jouer un grand rôle dans la biodisponibilité. Il est important de connaître la solubilité de principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du PH en présence de deux phases l'une aqueuse et l'autre huileuse.
- Point de fusion : Important à connaître, car il détermine la stabilité des molécules à la température lors du séchage ou de stérilisation et un indicateur de pureté du principe actif.
- Poids moléculaire.
- pH.
- Stabilité de principe actif : [46]

Le but principal des études de préformulation est de rassembler des données permettant un développement rationnel d'une forme pharmaceutique sûre et efficace. Il est capital que le principe actif soit chimiquement stable.

Si le principe actif n'est pas stable, on peut assister soit à une perte d'activité, soit à l'apparition de produits de dégradation toxiques, soit à des modifications de la biodisponibilité ou de l'apparence physique de la forme pharmaceutique.

- Propriétés pharmacologiques et thérapeutique : [43]

Les éléments concernant le sort de principe actif dans l'organisme sont fournis par le pharmacologue et complétés par le clinicien. Les études pharmacocinétiques préalables nous renseignent sur sa répartition et ses biotransformations dans l'organisme puis sur son élimination, pour ce qui est de l'activité thérapeutique, nous devons nous efforcer d'en savoir le plus possible sur le lieu et sur le mécanisme de son action, l'élément essentiel est la marge thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose pour laquelle apparaissent les effets secondaires ou toxiques. Enfin et surtout pour le galéniste il faut chercher à savoir comment le principe actif peut pénétrer dans l'organisme : ce sont les études préalables de biodisponibilité qui vont le dire. L'idéal avant toute étude de formulation serait de connaître le profil optimal de biodisponibilité à réaliser.

- Propriétés technologiques :

- Propriétés d'écoulement de la poudre: Une des qualités nécessaires à une poudre pharmaceutique pour être comprimée sur une machine à comprimer est son aptitude à s'écouler de manière régulière de la trémie, puis du sabot d'alimentation dans la matrice. Cette aptitude à l'écoulement de la poudre ou du mélange est indispensable à l'obtention des comprimés de masse et résistance mécanique constante, quelle que soit la cadence de production. Elle garantit également la constance de la dose thérapeutique.
- Etude de la distribution granulométrique : L'analyse de la granulométrie permet de classer les poudres en fonction de la taille de leurs particules, elle peut être réalisée selon différents procédés (tamisage, granulométrie laser).

Tableau 3. Propriétés physicochimiques et pharmacologiques du principe actif.[3]

Propriétés physico-chimique	Devenir dans l'organisme
– Caractères organoleptiques – Propriétés physiques : - Solubilité - Point de fusion - Hygroscopicité - Densité – Propriétés chimiques : Stabilité et incompatibilité : - Température - Humidité - Oxygène - Lumière - Divers	– Pharmacocinétique : • Répartition • Biotransformations • Élimination – Activité thérapeutique • Lieu • Mécanisme • Effets secondaires – Biodisponibilités : • Profil optimal

III.4.1.2- profil de formulation : qui comprend des caractéristiques physiques et chimiques nécessaires pour les produits, études de compatibilité médicament-excipient, et l'effet de la formulation sur la dissolution in vitro.

- Effet des variables de formulation sur la biodisponibilité du produit.
- Méthodes d'essai spécifiques.
- Principales caractéristiques et / ou spécifications du produit.
- Formulation optimale.
- Développement de procédures de nettoyage et des méthodes d'essais.

Le développement de la formulation ne devrait pas être considéré comme achevé avant que tous ces facteurs qui pourraient modifier de manière significative la formulation ont été étudiés.

Cependant, des modifications mineures de la formulation peuvent être acceptables, à condition qu'ils ne montrent aucun effet indésirable sur le produit.

III.4.2- développement de processus :

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

1. Développer un processus approprié pour produire un produit qui répond aux :
 - Spécifications du produit
 - Contraintes économiques
 - Bonne pratique de fabrication actuelle (CGMP)
2. Identifiez les paramètres de processus clés qui affectent les attributs qualité du produit.
3. Identifier les spécifications en cours de fabrication et les méthodes d'analyse.
4. Identifier l'équipement générique et / ou spécifique pouvant être requis.

Le développement de processus peut être divisé en plusieurs étapes :

Tableau 4. Les étapes clé du développement d'un procédé de fabrication.[45]

processus de conception	Préparation des organigrammes Mise en place des procédures d'expériences Mise en place des critères Préparation des plans d'étude et du protocole
Contestation des paramètres de processus	Identification des variables critiques Définition des tolérances maximales des variables du procédé
caractérisation de processus	Modification du plan d'étude et du protocole Définition des valeurs nominales pour les variables critiques Définition des tolérances des variables critiques
vérification du processus	Modification du plan d'étude et du protocole Détermination des variables du produit sous des conditions constantes du procédé Préparation des documents de transfert du procédé Finalisation des spécifications du produit

III.4.2.1- conception :

C'est l'étape de planification initiale du développement de procédé. La conception du procédé devrait commencer pendant ou à la fin du développement de la formulation pour définir en grande partie le procédé. Un aspect de ce développement à prendre en considération est la capacité du site industriel final. Le procédé doit être développé de telle sorte qu'il puisse facilement être transféré au site industriel.

Les documents clés pour la définition technique du processus sont :

- L'organigramme de fabrication.
- Le diagramme de cause à effet.
- La matrice d'influence.

- organigramme de fabrication :

Un organigramme de fabrication peut souvent produire une vue globale de la programmation des activités. Ce diagramme résume les séquences des étapes du procédé, les équipements spécifiques à utiliser et les contrôles en cours de fabrication à effectuer. La complexité d'un organigramme sera dépendante de la particularité du produit et du procédé.

L'organigramme fournit une base objective sur laquelle il est possible de développer une liste détaillée des variables et des réponses.

Composants	Opération	Contrôle en cours de
------------	-----------	----------------------

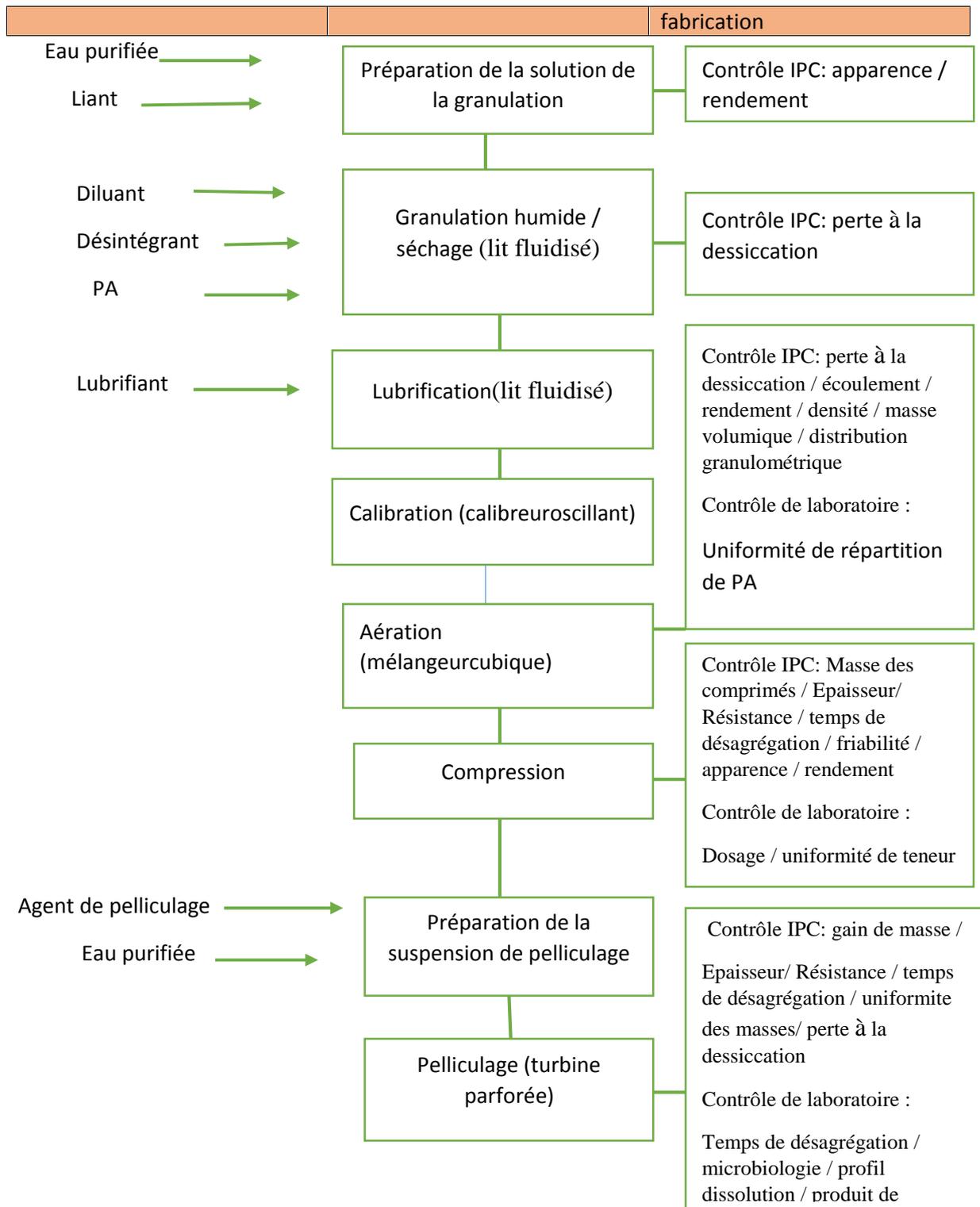


Fig. 9 : Organigramme de fabrication d'un comprimé pelliculé (granulation humide a lit fluidisé).[45]

- diagramme de cause à effet :

Une représentation efficace des relations complexes entre plusieurs processus et variables de formulation (causes), et une réponse unique (effet) peut être montrée en utilisant un diagramme de cause à effet.

Une flèche centrale pointe vers un effet unique particulier. Les branches de la flèche centrale mènent à des cases représentant les étapes spécifiques du procédé. Ensuite, les principaux facteurs de chaque étape qui peuvent avoir une influence sur l'effet sont dessinés comme des sous-branches de chaque branche, jusqu'à compléter le diagramme de cause à effet.

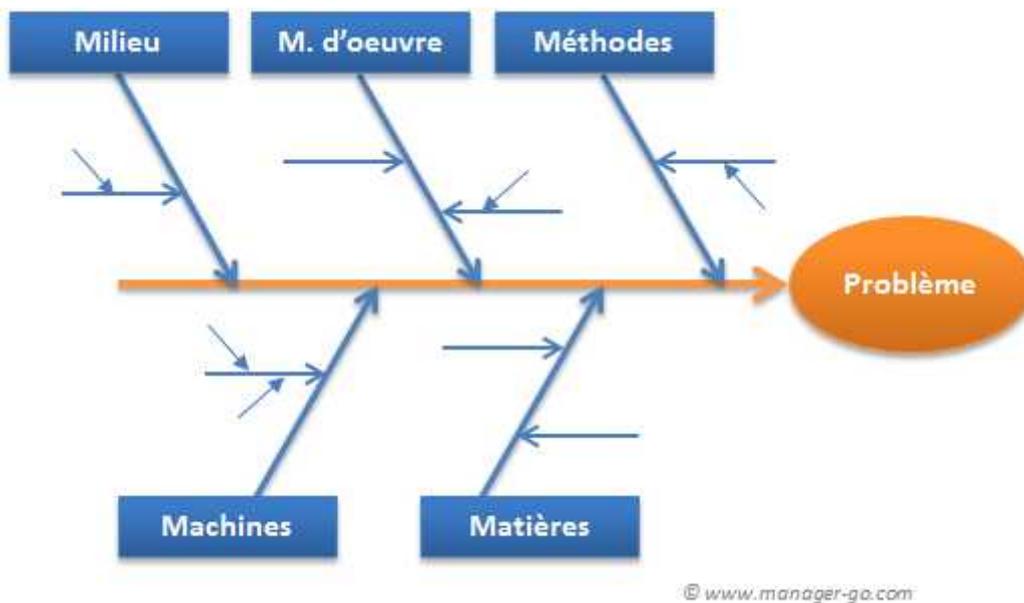


Fig.10 : Exemple de diagramme de cause à effet.[45]

Tableau 5. Variables de contrôle et attributs qualité : exemple appliqué à la fabrication d'un comprimé pelliculé puis dragéifié.[45]

Etape de procédé	Variable de contrôle	Attribut qualité
Granulation séchage Lubrification	Température d'entrée d'air Volume d'entrée d'air Température de produit Quantité pulvérisée par phase Débit de pulvérisation Pression de pulvérisation Détermination de point final (teneur en humidité, température de produit)	Teneur en humidité (voir après aération). Uniformité de préparation unidose.
Calibration	Oscillation	(voir après aération)
Aération	Durée Vitesse de rotation	Homogénéité de répartition de principe actif Distribution granulométrique Masse volumique Indice de compressibilité
Compression	Force de précompression Force de compression Cadence de compression Déviation standard relative de la force résultante.	Masse des comprimés Épaisseur Résistance Friabilité Uniformité de préparation unidose / dissolution
Pelliculage	Température d'entrée d'air Température de sortie d'air Pression de pulvérisation Quantité de suspension pulvérisée Débit de pulvérisation Vitesse de rotation tambour	Homogénéité visuelle du film Teneur en humidité Dissolution Uniformité de préparation unidose
Dragéification	Température d'entrée d'air Température de sortie d'air Volume de sortie d'air Configuration des cycles de dragéification (quantité pulvérisée, durée de pulvérisation, durée de mélange, durée de séchage) Vitesse de rotation tambour	Gain de masse Apparence Teneur en humidité Dissolution Uniformité de préparation unidose

- matrice d'influence:

Une fois les variables et réponses identifiées, il est utile de résumer leurs relations dans un format d'influence matricielle. Sur la base de la connaissance disponible, chaque variable du procédé est évalué pour son effet potentiel sur chaque réponse du procédé ou caractéristique du produit. La force de la relation entre les variables et les réponses peut être indiquée par des notations appropriées, telles que fort (+++), modéré (++) , faible (+) et nul (0) (N/A : Non Applicable). La construction de la matrice d'influence facilite l'identification de ces variables avec l'influence la plus grande sur les caractéristiques clés du procédé ou du produit. Ces variables sont potentiellement les plus critiques pour maintenir le contrôle du procédé et devraient être incluses dans les essais les plus précoces. Certaines d'entre elles devraient continuer à être investiguées pendant le développement et le changement d'échelle.

Tableau 6. Exemple de matrice d'influence simplifiée.[45]

Réponses Variables		Caractéristiques en cours de procédé / du produit fini							
		Homogénéité du prémélange	Chargement	Teneur en eau	Distribution granulométrique	Homogénéité du mélange	Résistance diamétrale	Friabilité	Uniformité de teneur
Prémélange	Vitesse	+++	N/A	N/A	0	+	0	0	+
	Temps	+++	N/A	N/A	0	+	0	0	+
Granulation par cisaillement	Vitesse du cisaillement	N/A	+++	0	+	+	+	0	+
	Quantité de solvant	N/A	++	+	++	+	+	+	+
	Durée	N/A	++	0	++	+	+	+	+
Séchage	Température	N/A	N/A	+++	N/A	0	0	0	0
	Durée	N/A	N/A	+++	++	0	0	0	0
Calibrage	Ouverture de maille	N/A	N/A	N/A	+++	+	0	++	+
Compression	Cadence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	++	0	+++
	Force de compression	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	+++	+++	+

III.4.2.2- Mise à l'épreuve des paramètres du procédé :

Contestation des paramètres de processus va tester si tous les paramètres de processus identifiés sont critiques pour le produit et le processus en cours d'élaboration. Ces études déterminent:

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

III.4.2.3- Caractérisation du processus :

La caractérisation de procédé fournit un examen systématique des variables critiques trouvées pendant l'étude du procédé. Les objectifs de cette mise à l'épreuve sont :

- la confirmation des paramètres critiques du procédé et la détermination de leurs effets sur les attributs qualités du produit.
- l'établissement des conditions du procédé pour chaque opération.
- la détermination des limites en cours de procédé pour garantir le produit fini et un rendement acceptable.
- la confirmation de la validité des méthodes analytiques.

Un programme expérimental soigneusement planifié et coordonné est essentiel pour réaliser chacun de ces objectifs. Les informations récapitulées dans le rapport de caractérisation du procédé fournissent une base pour définir le procédé à grande échelle.

III.4.2.4- Vérification :

La vérification est exigée avant le changement d'échelle d'un procédé et le transfert en production. Elle assure que le procédé se comporte comme il a été conçu et elle détermine sa reproductibilité. Les éléments clés de la vérification du procédé devraient être évalués en utilisant une procédure d'échantillonnage en cours de procédé bien conçue. Ceux-ci devraient se concentrer sur les opérations potentiellement critiques. Des procédures analytiques en cours de procédé et du produit fini validées devraient toujours être utilisées. Un nombre de lots fabriqués suffisant devrait être produit pour déterminer les variations inter et intra lots.

Les tests pendant cette étape de vérification seront plus fréquents et couvriront plus de variables qu'en production de routine.

Pour obtenir un maximum d'informations, le procédé ne devrait pas être modifié pendant les essais de vérification.

III.5- Documentation de développement :

La documentation de développement pour soutenir la validation du processus peut contenir les éléments suivants:

- Enregistrement de lot de développement.
- Méthodes d'essai et spécifications des matières premières.
- la liste des équipements et statut de qualification et d'étalonnage.
- Diagramme de flux de processus.
- Tolérances de variables de processus.
- Mode d'emploi d'équipement (si nécessaire).
- Programme de contrôle qualité en cours de fabrication.
- Intervalles d'échantillonnage.
- Méthodes d'essai.
- Spécifications du produit final.
- Exigences spéciales de production.
- Procédure pour l'équipement et les installations.
- Profil de stabilité du produit.
- Produit pendant le développement du processus.
- Spécification de l'emballage primaire.

III.6- Développement de la capacité de fabrication :

Les installations de production doivent être convenables pour chaque procédé de fabrication développé. Les installations incluent les bâtiments,, les équipements et les fonctions support. Avec la progression des activités de développement et la définition plus précise du procédé de fabrication, il doit y avoir une évaluation parallèle de la capabilité de production du produit. L'évaluation de la capabilité du procédé en développement sera dépendante du procédé et du besoin d'utiliser ou de modifier les installations existantes ou d'en établir des nouvelles.

III.7- Développement de produit / processus à grande échelle :[42]

III.7.1- Définition :

Il est généralement défini comme le processus d'augmentation de la taille du lot. Il doit inclure un examen attentif de la formule pour déterminer sa capacité à résister à l'échelle du lot et à la modification du procédé. En passant de la R & D à l'échelle de la production.

III.7.2-Objectifs :

- de confirmer ou infirmer les choix faits lors des étapes de préformulation et de formulation.
- de démontrer la robustesse de la formule et du procédé en augmentant la taille de lot.
- de démontrer la faisabilité du procédé en routine, à l'échelle industrielle

III.7.3-Différents types de lots :

- Lot essai

Il s'agit des lots réalisés à l'échelle du laboratoire, lots de très petite taille de quelques centaines à quelques milliers d'unités. Ils servent à la mise au point de la formule.

- Lot pilote

Il permet de :

- permet l'étude d'un produit et d'un procédé à une échelle intermédiaire avant que de grandes quantités d'argent ne soient engagées pour la production à grande échelle.
- Il n'est généralement pas possible de prédire les effets d'une multiplication d'échelle.
- apporter des corrections et des améliorations aux produits et aux processus.

- Lot industriel

On peut distinguer :

- Lot technique :

Le lot technique est un lot de taille industrielle (taille de lot : minimum 1/10^{ème} de la taille définitive et jusqu'à la taille routine) ayant pour but de tester le procédé défini et de vérifier la conformité du produit fini aux attentes du cahier des charges (en terme d'homogénéité en principe actif, de dosage...). La fabrication de lot technique n'a rien d'obligatoire ni de systématique, sa mise en œuvre est en fonction de la stratégie de développement envisagée.

- Lot d'enregistrement ou lot de pré validation :

Les lots d'enregistrements ont une taille minimum de 1/10^{ème} de la taille de lot routine et se compose d'au moins 100 000 unités. Les données relevées en cours du processus ainsi que les contrôles sur le produit fini de ces lots vont servir à constituer le dossier d'AMM déposé auprès des agences compétentes pour obtenir l'accord de commercialiser le médicament.

- Lot de validation :

La validation du procédé est une exigence réglementaire dont le but est de s'assurer et de prouver la qualité des médicaments. La validation accompagne le cycle du médicament car elle est nécessaire lors de la mise au point d'un nouveau médicament mais également, dans certains cas, lors d'une modification de la formule ou d'équipement.

La validation est un élément du système qualité qui permet de s'assurer de la reproductibilité du procédé et de la conformité du médicament aux spécifications établies. En plus de cet aspect qualité, la validation est également un outil de maîtrise des coûts pour l'industriel car elle permet de rationaliser les étapes du procédé de fabrication et les contrôles IPC, de limiter la production de lot non-conforme, les rappels de lot, les déviations par rapport au procédé de fabrication.

La validation se fait sur 3 lots consécutifs de taille routine. Elle fait l'objet d'un protocole et d'un rapport de validation. Les lots de validations sont souvent les 3 premiers lots commercialisés.

➤ Lot de production de routine :

La production de routine peut débuter après accord des autorités compétentes et après la réalisation des 3 lots de validation. Ces lots sont destinés à être commercialisés. La transposition industrielle est une phase critique de la vie du médicament, elle n'en reste pas moins une démarche obligatoire et nécessaire située entre le développement galénique et la production. C'est la suite logique du développement galénique, et en ce sens, les galénistes y jouent un rôle primordial en transmettant les informations essentielles à l'équipe de transposition industrielle. Ce rôle clé explique que dans certains laboratoires, les équipes de développement galénique sont également en charge de la validation des procédés. Une telle organisation est bénéfique car elle :

- facilite la transposition par un travail conjoint entre le personnel de production et du développement lors des lots de validation.
- permet une prise en compte, dès le début du projet, des contraintes de transposition.
- permet d'anticiper certaines déconvenues lors de l'industrialisation par la connaissance des problématiques rencontrées lors du développement.

III.7.4-Processus d'augmentation:

III.7.4.1- Manutention :

Dans les opérations à grande échelle, des moyens mécaniques sophistiqués de manutention des matières tels que les systèmes d'alimentation à vis, systèmes de chargement sous vide et les pompes doseuses deviennent nécessaires. Tout système de manutention utilisé doit fournir la quantité exacte de l'ingrédient à la destination prévue avec un minimum de pertes. De longues lignes de transfert peuvent entraîner des pertes matérielles, pour lesquelles elles doivent être compensées.

III.7.4.2- Granulation :

La granulation humide peut être réalisée en utilisant une lame sigma ou des mélangeurs planétaires à usage intensif. Les équipements de production de ce type équipés de gros moteurs de 7 à 10 chevaux peuvent traiter jusqu'à 100 à 200 kg de matière. Le temps de granulation et la quantité de fluide de granulation nécessaire par rapport à celui utilisé dans les essais expérimentaux en laboratoire peuvent être affectés par le poids du matériau et les grandes forces de cisaillement générées par ces unités puissantes.

III.7.4.3- Séchage :

Lors de l'augmentation de cette opération, la profondeur du lit de granulation doit être soigneusement contrôlée et le processus de séchage surveillé par l'utilisation de sondes d'humidité et / ou de température dans la granulation. Les facteurs importants à prendre en considération dans le cadre de l'intensification d'une opération de séchage au four sont le débit d'air, la température de l'air et la profondeur de la granulation dans les plateaux. Le processus de séchage sera inefficace si le lit de granulation est trop dense. La migration du colorant à la surface du granule peut également se produire si des colorants solubles sont impliqués.

III.7.4.4-Réduction de la taille des particules :

En laboratoire, un tamisage à la main ou une manipulation de courte durée avec un équipement de broyage à petite échelle est utilisé pour obtenir les distributions granulométriques souhaitées avant la compression ou l'encapsulation. Lorsqu'un tel processus est augmenté pour accueillir de grandes presses à grande vitesse avec des systèmes d'alimentation plus élaborés, il est vital que l'équipement choisi produise la sortie désirée tout en contrôlant la taille des particules et la distribution de taille, qui sont des caractéristiques importantes d'une granulation.

La réduction de la taille des particules des lots de taille de production peut être réalisée en faisant passer tout les matières à travers un granulateur oscillant, un broyeur à marteaux, un dispositif de tamisage mécanique ou un dispositif de tamisage. Les granulateurs oscillants fonctionnent bien lorsque les parties surdimensionnées de la granulation, y compris les morceaux ou les agglomérats, ne sont pas trop durs. Il faut prendre soin de ne pas suralimenter l'équipement pour éviter la production d'un nombre excessif de fine.

Les broyeurs à marteaux sont également utilisés pour broyer à une distribution de taille spécifiée. Ils ont une sortie rapide et la distribution de la taille des particules peut être contrôlée en faisant varier la taille de l'écran, la vitesse du broyeur, le type et le nombre de marteaux, les lames utilisées et la vitesse d'alimentation du matériau.

III.7.4.5- Mélange :

Une attention particulière devrait être accordée à l'extension de cette opération afin que l'équipement de la bonne conception soit utilisé, avec les charges du mélangeur, les vitesses de mélange et les temps de mélange correctement établis. Ceci est essentiel parce que le type d'équipement de mélange utilisé dans les opérations de production est différent de celui utilisé dans le laboratoire en particulier en taille. Une bonne compréhension des caractéristiques des matières à mélanger aide à rendre une opération de traitement de production à grande échelle réussie et plus efficace. Par exemple, un produit avec des particules ou des agglomérats fragiles peut être facilement abrasé ou écrasé, ce qui entraîne une quantité excessive de fine.

Ces fines peuvent mal se mélanger pour causer des problèmes d'écoulement, des problèmes de poids et d'uniformité du contenu. Dans toute opération de mélange, la ségrégation et le mélange se produisent simultanément. Les deux processus dépendent de la taille des particules, de la forme, de la dureté, de la densité et de la dynamique de l'action de mélange. Par conséquent, les caractéristiques des différentes poudres dans le mélange doivent être connues et la cause de la ségrégation doit être comprise, de sorte que l'opération de mélange soit optimisée pour produire un mélange uniforme.

III.7.4.6-Compression :

Des essais prolongés égales à celles qui doivent être utilisées en production normale devraient être essayés lors de l'évaluation des caractéristiques de compression d'une formulation particulière. Ceci est fait pour identifier les problèmes potentiels tels que le collage sur les surfaces de poinçonnage, la dureté des comprimés, le recouvrement et la variation de poids. Ces essais de pré-production dans l'usine pilote sont essentiels pour identifier ces problèmes au début du processus de mise à l'échelle afin que les changements puissent être facilement effectués. De tels changements seront plus difficiles au cours des cycles de production ultérieurs, car les exigences de commercialisation peuvent rendre difficile l'interruption des calendriers de production afin de modifier la formulation.

IV-Validation rétrospective du procédé de fabrication :

Dans l'industrie pharmaceutique actuelle, FDA s'attend à ce que les entreprises aient des processus de fabrication validés. Pour les nouveaux produits ou les produits existants ont récemment subi une reformulation, la validation fait généralement une partie intégrante d'effort de développement de processus. Aucune possibilité de ce genre n'existe pour les anciens produits pour cela on les préconise une validation rétrospective.

IV.1 -Stratégies de validation de processus :[48]

La FDA a publié une ligne directrice à l'usage de l'industrie qui décrit les principes considérés comme des parties acceptables de la validation du processus. Les entreprises Pharmaceutique ont été inspectées par rapport à cette norme. En effet, les statistiques compilées par la FDA montrent une validation de processus inadéquate comme l'une des 10 principales raisons de refuser l'approbation. Un moyen pour une entreprise pour satisfaire aux exigences des processus consiste à identifier ces produits qui sont sur le marché depuis un certain temps et utilisent la richesse de la production, tester et contrôler les données pour démontrer que le processus est fiable. Cette stratégie est communément appelée validation rétrospective.

IV.1.1 -Critères de sélection des produits pour la validation rétrospective :

-premier cas :

Pour qu'un produit soit considéré pour une validation rétrospective, il doit avoir un processus de fabrication stable, c'est-à-dire, dans lequel le procédé de fabrication est resté essentiellement inchangé pendant une période de temps.

La première étape du processus de sélection des produits consiste donc à obtenir un résumé des changements dans la méthode de fabrication. Dans la plupart des entreprises, les informations font partie du fichier d'enregistrement du lot principal. Ensuite, un intervalle de temps est sélectionné cela représente les 20 à 30 derniers lots du Produits pour lesquels il n'y a pas un changement dans la méthode de fabrication ou de contrôle au cours de cette période, pour considérés comme des candidats à la validation rétrospective.

La règle des 20 à 30 lots est originaire à partir des principes de la carte de contrôle, qui prennent en compte de 20 à 30 points comme preuve d'un processus est stable. Une fois ce critère satisfait le nombre idéal requis de lots pour étudier le produit est théoriquement le nombre qui permet de mettre en jeu toutes les variables de processus.

-Deuxième cas :

La situation dans lequel un changement dans la méthode de fabrication ou de contrôle a été mis dans les 20 derniers lots de production. Le fait qu'un changement est survenu ne disqualifie pas automatiquement le produit pour une validation rétrospective. On doit d'abord savoir si la modification particulière a causé une modification majeure sur les spécifications des produits.

Exemple :

Supposons que la méthode de granulation soit changée au milieu de la série de 20 lots sélectionnés pour l'étude de la validation, le nombre de lots représentant le nouveau processus serait significativement réduit et pourrait être insuffisant pour capturer certaines des interactions qui peuvent affecter la reproductibilité du processus.

En général, l'historique des changements apportés à la méthode de fabrication et de contrôle devraient être étudiés avant toute décision de validation rétrospective:

- Changements de formulation impliquant un ou plusieurs des ingrédients actifs ou des excipients.
- Introduction de nouveaux équipements non équivalents au précédent utilisé.
- Changements dans la méthode de fabrication pouvant affecter les caractéristiques du produit.
- Changements des installations de fabrication.

Un produit jugé inadapté à une validation rétrospective en raison d'un processus de fabrication révisé est un candidat probable pour la validation prospective.

-Troisième cas :

Consiste à identifier les produits qui sont susceptibles d'être arrêtés en raison d'un manque de commercialisation ou pour des considérations réglementaires. Le moment de ces événements dicteront si le produit en question reste un candidat viable pour la validation rétrospective.

IV.1.2 - Organisation pour la validation rétrospective :

À ce stade, nous avons fait une liste de produits qui peuvent être validés rétrospectivement; c'est-à-dire, leurs processus de fabrication sont relativement stables, et ainsi il existe des données historiques adéquates pour l'étude rétrospective.

La prochaine considération est de préparer une structure organisationnelle pour valider efficacement les processus, mais surtout en conjonction avec la validation des introductions de nouveaux produits.

Les industries pharmaceutiques détermineront les données qui devraient être collectées pour chaque produit à partir du nombre de lots, par la suite, ils évalueront l'information et présenteront leurs constatations.

IV.1.3- Procédures d'exploitation écrite :

Les différentes activités et responsabilités associées à la validation rétrospective d'un produit doit être mis par écrit.

La procédure d'exploitation écrite doit répondre à la réglementation actuelle des bonnes pratiques de fabrication (CGMP). Toutes les situations ne peuvent pas être prévues, et cela ne devrait pas être le but. Il devrait y avoir suffisamment de détails pour assurer la cohérence de la performance dans une entreprise qui peut continuer pour plusieurs mois. Lors de la préparation d'un tel document, les questions doivent être répondues:

- Quelles fonctions organisationnelles seront représentées sur la validation?
- Quels sont les critères qui sont utilisés pour sélectionner les étapes critiques du processus et les tests de contrôle de qualité pour lesquels les données seront collectées?
- À quelle fréquence le comité se réunira-t-il pour assurer une évaluation rapide et une étude des données?
- Qui a la responsabilité de documenter les décisions du comité? Existe-t-il une possibilité de suivi en cas de découverte inattendue?
- Où les données et les rapports d'étude originaux seront-ils archivés?

IV.1.3.1- Étapes critiques du processus et tests de contrôle :

Les étapes critiques du processus sont les opérations effectuées pendant la fabrication de la forme posologique. Cela peut contribuer à la variabilité du produit final s'il n'est pas contrôlé.

Chaque type de forme posologique nécessite différentes machines et opérations unitaires pour produire le produit final, les étapes du processus critique seront également différentes.

Pour chaque produit considéré comme appropriée pour la validation rétrospective, une liste de ces étapes et les essais en cours de fabrication et sur les produits finis doit être compilée après une analyse minutieuse du processus par des techniciens compétents.

Un organigramme de l'ensemble de l'opération peut être utile pour identifier les étapes critiques, en particulier lorsque le processus implique de nombreuses étapes.

IV.1.3.2- Protocole de validation :

Un protocole écrit décrivant ce qui doit être accompli devrait être préparé. Il devrait spécifier les données à collecter, le nombre de lots à inclure dans l'étude, et comment les données seront traitées. Les critères pour des résultats acceptables devraient être décrits. La date de l'approbation du protocole par l'organisme de validation doit également être notée.

La valeur d'un protocole est de contrôler la direction de l'étude, ainsi que de fournir une base de référence dans l'éventualité d'événements imprévus nécessitant un changement de stratégie.

IV.2- Sélection et évaluation des données de traitement :

Pour fournir une compréhension plus complète de cette procédure, la fabrication de plusieurs formes posologiques seront examinées. Pour chaque forme posologique, les étapes critiques du processus et les tests de contrôle de la qualité seront identifiés.

IV.2.1- Comprimé nu :

Le médicament A est un comprimé contenant un seul ingrédient actif. L'inspection de l'enregistrement du lot révèle que les opérations suivantes sont impliquées dans la fabrication de l'unité de dosage :

Principe actif + excipient mélange granulés humides

Broyer

Séchage (à lit fluidisé)

Lubrifiant

Mélange compression

Fig. 11 : Un organigramme du processus de fabrication d'un comprimé nue. (Originale)

Tableau 7 : Étapes du processus critique sélectionnées (comprimé nue) [45]

Etape de processus	Tests de contrôle qualité
Mélange	Uniformité du mélange
Granulation humide	Forme des grains / granulométrie/ densité / fluidité
Broyer	Masse volumique / densité / distribution granulométrique
Séchage	Teneur en humidité
Compression	poids moyen, variation de poids individuel, épaisseur, dureté, friabilité, test de dissolution.

.Ces étapes sont ceux pour laquelle des données historiques seront recherchées

IV.2.2- Comprimé enrobé (médicament B) :

Concentrons-nous maintenant sur une forme posologique différente, en appliquant certaines stratégies développées au cours de l'examen de la drogue A. Encore une fois, nous voulons identifier les étapes du procédé qui sont responsables de la distribution de l'ingrédient actif ainsi que les tests qui mesurent l'efficacité de ces actions. Le médicament B est un comprimé enrobé de sucre préparé de manière traditionnelle. Dans le cas de la drogue B, le noyau contient deux ingrédients actifs. Le revêtement n'a pas de valeur médicinale et vise uniquement à améliorer l'esthétique d'apparence du produit.

Enrobage au sucre : dragéification :

Cette opération se fait dans une turbine, récipient plus ou moins sphérique tournant autour d'un axe incliné à 45C, équipée d'une soufflerie d'air chaud ou froid et d'un système d'aspiration des poussières.

Isolement du noyau (vernissage) : pour éviter la pénétration de l'humidité par application d'une pellicule de résine ou d'un polymère organique.

Gommage : fixation d'une solution adhésive qui permettra l'adhésion des couches suivantes (gomme arabique, gélatine...).

Montage ou grossissage : par addition successives de solution de sucre, concentrées au début, diluées à la fin, suivies d'évaporation du solvant.

Lustrage ou polissage : les dragées obtenues sont lustrées par application de cire, ou de vernis, toujours dans la turbine.

Tableau 8 : Étapes du processus critique sélectionnées (comprimé enrobé). [45]

Etape de processus	Tests de contrôle qualité
Mélange	Uniformité du mélange
Granulation humide	Forme des grains / granulométrie/ densité / fluidité
Broyer	Masse volumique / densité / distribution granulométrique
Séchage	Teneur en humidité
Compression	poids moyen, variation de poids individuel, épaisseur, dureté, friabilité, test de dissolution.
Dragéification	Gain de masse / apparence / uniformité de masse / épaisseur / résistance / temps de désagrégation

Ces étapes sont ceux pour laquelle des données historiques seront recherchées.

IV.2.3- Capsule molle :

Cette forme posologique consiste en une solution d'ingrédient actif enfermé dans une enveloppe de gélatine sphérique et plastifiée. Contrairement aux capsules de gélatine dure, pour lesquelles plusieurs opérations discrètes sont nécessaires pour produire le produit final.

Etape de processus :

-Préparation de la masse gélatineuse :

La gélatine est mise à gonfler dans l'eau pendant quelques heures. La glycérine est alors ajoutée. Le tout est mélangé et chauffé à 80C. Il est ensuite additionné d'eau. Cette opération s'effectue sous vide pour éliminer toutes les bulles d'air générées lors de cette fusion. Après une heure environ, cette masse de gélatine se présente sous l'aspect d'un miel pouvant s'écouler par gravité.

Des colorants, arômes ou autre additifs, peuvent être ajoutés à la masse qui sera ensuite maintenue à une température de 65C jusqu'à son utilisation.

-Préparation du contenu :

Le contenu de la capsule peut être liquide ou pâteux.

Les principes actifs liquides sont mis en capsule directement. Les solides sont normalement dissous ou dispersés dans un excipient approprié pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance plus ou moins pâteuse. Les excipients doivent être tels qu'il n'y ait pas d'interaction avec l'enveloppe.

Les formulations destinées à être encapsulées doivent toujours pouvoir s'écouler par gravité afin que les pompes puissent injecter le produit dans les capsules.

Tests de contrôle qualité :

L'épaisseur de la gélatine, Poids de gélule finie, essais de dissolution, le test des limites microbiennes, la pureté.

IV.3- Mise en place des limites d'alerte grâce à la validation :

L'expérience acquise lors de la validation peut être utilisée pour affiner le processus une plus grande fiabilité. Plusieurs exemples de changements recommandés en fonction des résultats de l'étude. Une autre application de l'information recueillie lors de la validation est dans la fixation des limites d'alerte à intégrer dans le mécanisme de produit, Les limites d'alerte seraient les limites de contrôle (UCL et LCL) calculées dans le cadre du processus d'examen pour chaque test analytique; ils pourraient faire partie des spécifications écrites pour la publication du produit.

La recommandation d'utiliser les limites de contrôle calculées dans le cadre de la validation comme les limites d'alerte est basée sur l'attente que les résultats de test de la future production devraient normalement tomber dans ces limites.

Pour un processus stable et centré, les limites de contrôle tomberaient dans la spécification de libération pour le test. Dépasser une limite d'alerte ne retarderait donc pas nécessairement la libération du produit, mais pourrait précipiter l'enquête sur la cause.

Exiger le contrôle de la qualité pour utiliser l'expérience de validation pour libérer le produit atteint deux objectifs: suit les conclusions tirées lors de la validation, identifie une tendance tôt avant un rejet.

Le laboratoire de contrôle de la qualité utilisant un système de gestion de l'information de laboratoire (LIMS), les performances de routine des comparaisons de résultats d'alerte de résultat de test peuvent être automatisées.

Lorsqu'un tel système n'est pas disponible, les résultats des tests enregistrés manuellement pourraient être transférés à un ordinateur autonome pour l'analyse des tendances. Un compteur \bar{x} décrivant le processus en relation avec les limites d'alerte et de spécification devrait être considéré pour surveiller les tendances.

IV.4- Friabilité du processus validé :

Un certain nombre de ressources sont disponibles pour surveiller le processus. Le département d'assurance qualité peut effectuer périodiquement un audit de bonne pratique de fabrication et de laboratoire, elle doit examiner les dossiers de maintenance de l'équipement, l'historique d'étalonnage, et examiner le personnel. Tout écart par rapport aux hypothèses d'origine doit être apporté à l'attention de l'équipe de validation pour l'évaluation de leur impact sur le processus.

Les CGMP exigent que le fabricant d'un produit réalise un examen des documents écrits pour évaluer la qualité du produit. Un certain nombre d'auteurs ont suggéré que lorsque cela est fait correctement l'examen peut mettre en évidence les tendances qui pourraient autrement passer inaperçues. Lee explique comment les données analytiques et de production, ainsi que l'expérience de plainte de produit, peut être arrangé ou rassemblé pour ce but.

L'examen annuel serait un moyen opportun de surveiller les conclusions atteintes lors de la validation. Lorsque des modifications planifiées sont apportées au processus, à l'équipement ou à l'environnement de travail, l'équipe de validation devrait évaluer soigneusement la nature du changement et son impact sur les différents aspects du processus. Il se peut que ne soit pas nécessaire de revalider l'ensemble du processus dans les cas où le changement montré isolé.

Il peut y avoir une possibilité de compléter l'historique à partir d'une étude prospective spécifique au changement planifié. S'assurer que cet examen ait lieu, un système formel de contrôle des changements doit être en place. Il serait également approprié d'avoir un plan écrit décrivant les fonctions de l'entreprise qui ont la responsabilité de surveiller le processus.

IV.5- Sélection et évaluation des données de d'emballage :

À ce stade, la validation rétrospective a été discutée dans le contexte de la fabrication des formes. Certains de ces concepts peuvent être appliqués à la validation d'emballage. Les lignes d'emballage sont généralement contrôlées en faisant des observations ponctuelles pour confirmer la performance des machines, la fréquence des inspections et le nombre d'échantillons examinés au cours de chaque cycle sont normalement définis dans une procédure écrite.

En outre, les résultats de chaque inspection sont généralement documentés dans un rapport, qui fait partie du dossier d'emballage pour ce lot de produit. Si nous pouvons montrer que sur une longue période une opération a eu une certaine fiabilité, il n'est pas déraisonnable d'attendre le même niveau de performance pour l'avenir.

Combien de cycles d'emballage doivent être examinés pour tirer une conclusion solide à propos de la fiabilité de l'opération? Malheureusement, aucune réponse n'est appropriée, mais il y a quelques règles qui aideront la décision :

La taille d'échantillon doit être suffisamment grande pour capturer toutes les variables normalement expérimenté; par exemple, les problèmes de routine de la machine, le changement de personnel, les différences entre les fournisseurs de composants et les conditions saisonnières.

Pour valider rétrospectivement un aspect de l'opération d'emballage, l'information doit être tabulée:

1. Le nombre total d'observations effectuées pour l'attribut qualité
2. Le nombre total de non-conformités détectées par le processus d'inspection

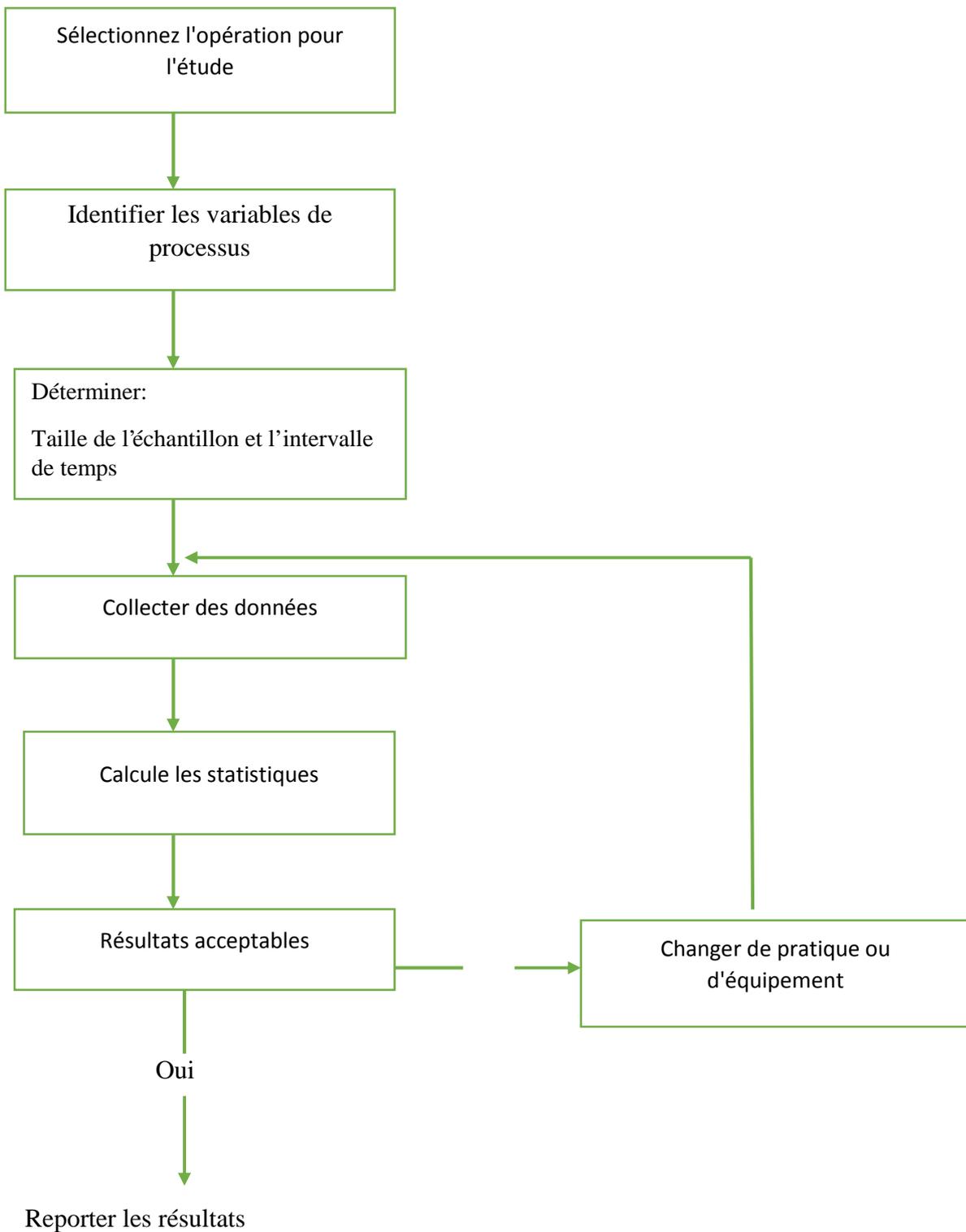


Fig.12 : Stratégie de validation des opérations d'emballage.[45]

L'efficacité des mesures correctives pourrait être évaluée après une période de temps appropriée en répétant les phases d'étude de la validation. En outre, les informations fournies par l'étude à propos de la fiabilité de la machine et de l'opérateur permettent des réponses éclairées aux demandes de renseignements par les clients ou la FDA sur les prétendus défauts de l'emballage.

IV.5.1- Sources d'informations historiques :

Un exemple spécifique peut servir à illustrer comment la validation peut être accomplie.

Une ligne d'emballage à haute vitesse typique pour les produits sous forme solide comprend: plusieurs pièces de machines spécialisées, généralement en série, reliées par une ceinture.

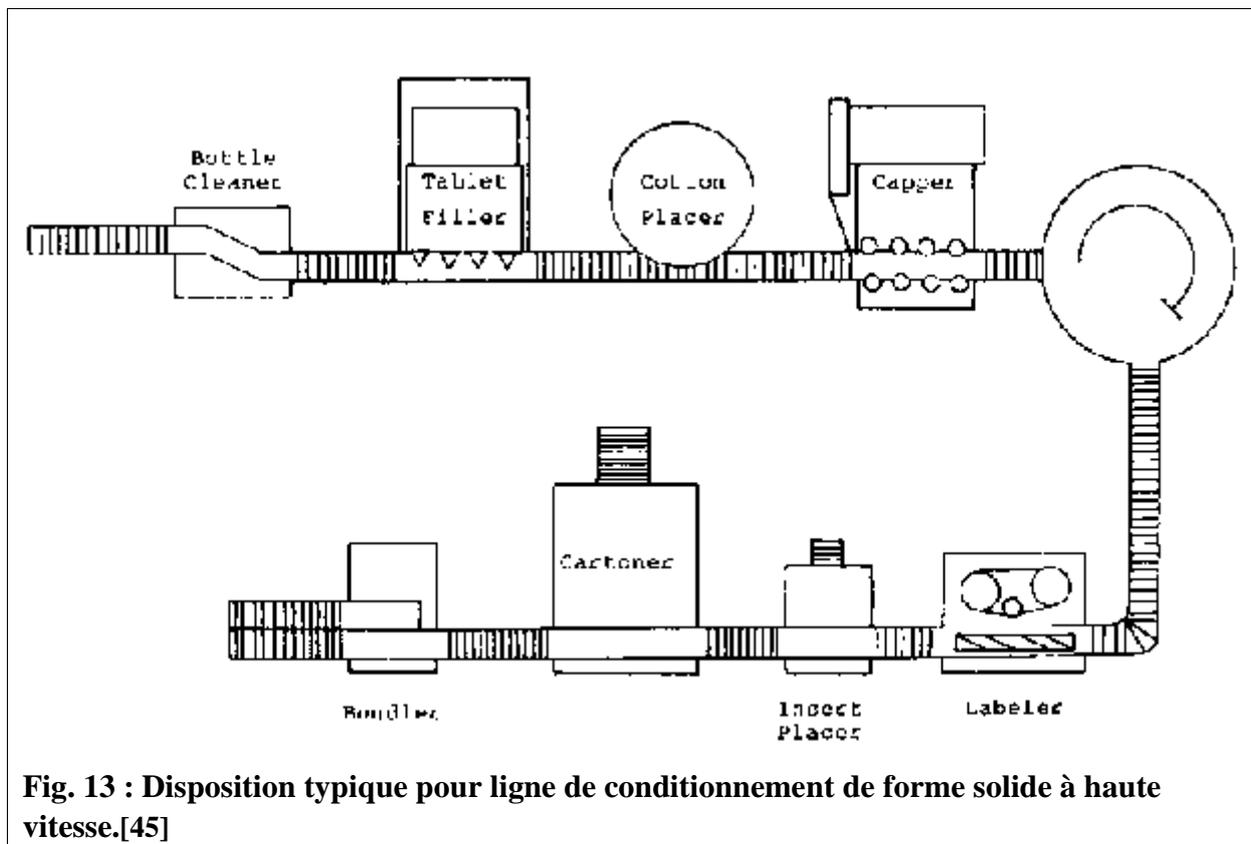


Fig. 13 : Disposition typique pour ligne de conditionnement de forme solide à haute vitesse.[45]

Lorsque la ligne est opérationnelle, il y a une inspection itinérante conçu pour évaluer la performance de chaque pièce d'équipement. Par exemple, le contrôleur in process serait invité à confirmer que le numéro de série d'étiquette correspond à :

- L'ordre de travail
- Le bon numéro de lot
- La date d'expiration apparaître sur l'étiquette
- l'étiquette est correctement collée à la bouteille.

Le résultat de chaque inspection est enregistré. En cas de non-conformité, la supervision de l'emballage est notifiée. L'action corrective peut prendre la forme d'un réglage de la machine et / ou de l'isolation et de l'élimination de la production non conforme. Ces inspections itinérantes ont pour effet de limiter le nombre de défectueux qui atteignent le stade des produits finis.

En plus de l'inspection itinérante, une inspection des pièces finies est effectuée chaque demi-heure; Autrement dit, l'inspecteur choisit au hasard pour l'examen une unité terminée à partir de la fin de la ligne. Dans notre exemple, l'unité terminée est un paquet unitisé de 12 bouteilles de 100 comprimés chacune. Chaque pièce finie est déchirée dans ses parties composantes, qui sont examinées pour des attributs spécifiques et conformité à l'ordre de travail.

IV.5.2- Estimation de la qualité des produits sortants :

La tâche restante consiste à compter le nombre de défauts pour chaque attribut tel que rapporté par l'inspecteur au cours de l'année suivant la fin inspection des pièces.

Le bouchon était présent pour chaque bouteille échantillonnée; cependant, le joint à lèvres n'a pas été complètement collé dans 16 cas. La proportion de défectueux dans les échantillons est de 16 / 15.600 ou 0.001 (0.1% ou 1/1000). La maximum fraction défectueuse pour un joint à lèvres incomplet dans la population (lots de production) est 0,0018 au niveau de confiance de 99%. Autrement dit, il y a 99% d'assurance que le nombre de bouteilles avec un joint incomplètement collé ne dépassera pas deux unités pour chaque 1000 produit. La valeur a été calculée pour le d'autres attributs de qualité pour illustrer l'impact de la taille de l'échantillon et des différents niveaux de performance de la machine sur les lots défectueux.

Calcul de la fraction maximale défectueuse pour les attributs importants du paquet fournit une image claire de la qualité des marchandises envoyées au client ainsi que la capacité de la machine. Si le taux de défaut est désagréablement élevé, une enquête peut être faite pour identifier la cause. La solution est peut-être de modifier un pratiquer ou remplacer un équipement particulier.

V-Validation de formes solides orales :

Un médicament est une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques. [49]

Un médicament peut se présenter dans différentes formes tel que la forme sèche qui sont des préparations obtenues à partir de poudre ou des dérivés de poudre, elles peuvent être administrées en l'état mais cela est assez rare (poudre orale) mais plus commodément sous forme unitaire qui peuvent être classées en fonction de leur état dans la forme, et dans ce chapitre, l'accent sera mis sur la validation des formes sèches : comprimés et des gélules.

Avant de commencer la validation de processus de fabrication de forme sèche on doit confirmer que les installations, les équipements, les méthodes analytiques et les matières premières sont validées pour assurer que les résultats indiqués sont dignes de confiance.

V.1- validation des méthodes analytiques :

La procédure analytique fait référence à la manière d'effectuer l'analyse. Il devrait décrire en détail les étapes nécessaires pour effectuer chaque test analytique. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter: l'échantillon, l'étalon de référence et les préparations de réactifs, l'utilisation de l'appareil, la génération de la courbe d'étalonnage, l'utilisation des formules pour le calcul, etc.

La norme ISO/CEI 17025 demande de valider les méthodes d'analyse lorsque les laboratoires utilisent des méthodes non normalisées ou hors du domaine d'application de la norme. [50]

V.1.1- Définition de la validation des méthodes analytiques :

La norme ISO 17025:2005 définit ainsi la validation : la validation est la confirmation par examen et apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières sont remplies.

V.1.2- objectif de la validation des méthodes analytiques : [51]

L'objectif de la validation d'une procédure analytique est de démontrer qu'elle est adaptée à l'usage auquel elle est destinée. Une sommation tabulaire des caractéristiques applicables à l'identification, au contrôle des impuretés et aux procédures d'essai est incluse.

V.1.3- Types de procédures analytiques à valider: [52]

La discussion sur la validation des procédures analytiques est orientée vers les quatre types de procédures analytiques les plus courants:

- Tests d'identification.
- Tests quantitatifs pour le contenu en impuretés.
- essais limites pour le contrôle des impuretés.
- Tests quantitatifs de la fraction active dans des échantillons de substance médicamenteuse ou de produit pharmaceutique ou d'autres composants sélectionnés dans le produit pharmaceutique.

-Une brève description des types de tests :

- Les tests d'identification visent à garantir l'identité d'un analyte dans un échantillon. Ceci est normalement obtenu par comparaison d'une propriété de l'échantillon (par exemple spectre, comportement chromatographique, réactivité chimique, etc.) à celle d'un étalon de référence.

-L'analyse des impuretés peut être soit un test quantitatif soit un test limite pour l'impureté dans un échantillon. Chaque test est destiné à refléter avec précision les caractéristiques de pureté de l'échantillon.

- Les procédures de dosage sont destinées à mesurer l'analyte présent dans un échantillon donné. Pour le produit médicamenteux, des caractéristiques de validation similaires s'appliquent également au dosage du ou des composants actifs.

V.1.4- caractéristique des méthodes analytiques : [53]

La liste des caractéristiques les plus souvent rencontrée :

- Spécificité : La spécificité est la capacité d'évaluer l'analyte en présence de composants susceptibles d'être présents.

- Exactitude : Exprime la proximité de l'accord entre la valeur qui est acceptée soit comme une vraie valeur conventionnelle soit comme une valeur de référence et la valeur trouvée.

- Répétabilité : Exprime la précision dans les mêmes conditions de fonctionnement sur un court intervalle de temps. La répétabilité est également appelée précision intra-dosage.

- Reproductibilité : Exprime la précision entre laboratoires (études collaboratives, généralement appliquées à la standardisation de la méthodologie).

- Linéarité : Est sa capacité (dans une plage donnée) à obtenir des résultats de test directement proportionnels à la concentration (quantité) d'analyte dans l'échantillon.

- Limite de détection : Est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée en tant que valeur exacte.

- Limite de quantification : La limite de quantification d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une précision appropriées. La limite de quantification est un paramètre des essais quantitatifs pour les faibles niveaux de composés dans les matrices d'échantillons, et est utilisée en particulier pour la détermination des impuretés et / ou des produits de dégradation.

- La robustesse d'une procédure analytique : Elle permet d'évaluer la capacité de la méthode à fournir des résultats présentant de faibles variations, lorsqu'elle est soumise à des légères modifications (température ambiante, pression atmosphérique, lumière, humidité...).

V.1.5- protocole de la validation : [54]

Le processus typique suivi dans la validation d'une méthode analytique est chronologiquement énumérés ci-dessous:

1. Planifier et décider les expériences de validation de la méthode.
2. Rédaction et approbation du protocole de validation de la méthode.
3. Exécution du protocole de validation de la méthode.
4. Analyse des données de validation de la méthode.
5. Déclaration de la validation de la méthode analytique.
6. Finalisation de la procédure de méthode analytique.

Les expériences de validation des méthodes devraient être bien planifiées et conçues d'utilisation efficace du temps et des ressources lors de l'exécution de la validation de la méthode. La meilleure façon de garantir une étude de validation bien planifiée consiste à écrire le protocole de validation d'une méthode qui sera examiné et signé par la personne appropriée (p. gestion et assurance qualité).

Dans la validation d'une méthode de dosage, la linéarité et la précision peuvent être validés en même temps.

Un protocole de validation normal devrait contenir les contenus suivants à le minimum:

- a) Objectif du protocole
- (b) Paramètres de validation qui seront évalués
- (c) Critères d'acceptation pour tous les paramètres de validation évalués
- (d) Détails des expériences à effectuer
- e) Projet de procédure d'analyse

Les données provenant de la validation de la méthode doivent être analysées car les données sont obtenues et traitées pour assurer un flux d'informations fluide. Si une erreur est détectée, elle devrait être résolue dès que possible pour réduire tout impact peut avoir sur les expériences ultérieures. L'analyse des données comprend l'examen visuel des valeurs numériques des données et des chromatogrammes suivis d'un traitement statistique des données si nécessaire.

À la fin de toutes les expériences, toutes les données seront compilées dans un rapport de validation détaillé qui conclura le succès ou l'échec de la validation. Selon la stratégie de l'entreprise, un résumé des données de validation peut également être généré.

V.2-Equipement / validation d'installation :

La définition de la qualification est similaire à celle de la validation :[55]

« Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de la qualification. »

Ou encore :

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

V.2.1-différentes phases de la qualification : [56]

- Qualification de la conception (QC) :

Qualification de conception: permet d'apporter la preuve documenté de la conformité de conception de l'équipement par rapport aux bonne pratique de fabrication et aux besoins internes de la société.

Bien que cette étape ne soit pas une exigence règlementaire, elle est pratiquement indispensable.

Méthodologie :

Expression de besoin par le service concernés :

Le service souhaitant acheter un nouvel équipement doit rédiger un cahier des charges comportant, notamment, les spécifications liées aux conditions futures d'utilisation de l'appareil et tenant comptent des exigences réglementaires.

Rédaction des spécifications fonctionnelles :

Le fournisseur rédige un document (analyse fonctionnelle) qui décrit en détail le fonctionnement de l'équipement, ainsi que les objectifs de conception de celui-ci, et soumet celui-ci à l'approbation du groupe projet.

Ce document détaillera notamment l'utilisation de l'équipement, les performances attendue, les sécurités mises en œuvre, les interfaces existantes avec d autre système, la logique de programmation, les paramètres critiques et les réponses apportées pour leur maîtrise.

Spécification de conception :

La spécification de conception est rédigée par le fournisseur une fois les spécifications fonctionnelles approuvées et l'équipement construit. Ce document apporte la preuve que l'équipement répond aux spécifications fonctionnelles approuvées.

Ce document doit comporter au minimum les plans d'implantations détaillés, les schémas de câblage, la liste des instruments, la programmation de l'automate, et tout autre élément pouvant apporter la preuve de la conformité de l'équipement, par rapport aux spécifications fonctionnelles approuvées.

La qualification de conception se traduira dans ce cas par l'approbation des spécifications fonctionnelles et la vérification des spécifications de conception

- Qualification de l'installation (QI) :

La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur l'équipement, les installations, les utilités ou les systèmes.

La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, de l'équipement et des fonctions d'acheminement par rapport aux schémas et aux spécifications techniques.
- Vérification de l'installation correcte par rapport aux critères prédéfinis.
- Collecte et rassemblement des instructions de fonctionnement et de mise en œuvre et des exigences d'entretien élaborées par le fournisseur.
- . Étalonnage des instruments.
- Vérification des matériaux de construction.

- Qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle (QO) est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité de l'équipement, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO).

La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et de l'équipement pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu.
- Tests confirmant les limites supérieure et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le « cas le plus défavorable ».

Une procédure de QO menée à bien doit permettre la finalisation de la procédure standard de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation de l'opérateur et d'entretien préventif.

- Qualification des performances (QP) :

La qualification des performances QP doit normalement être effectuée après les procédures de QI et de QO menées à bien. Mais dans certains cas, il convient de l'effectuer en même temps que la procédure de QO ou la procédure de validation du procédé.

La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- Tests, utilisant des matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit factice présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au cas le plus défavorable. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée.
- Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

- Re-Qualification : [57]

L'équipement, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous surveillance.

Quand une re-qualification est nécessaire et effectuée à une date précise, la date doit être justifiée. La possibilité de changements mineurs avec le temps doit par ailleurs être évaluée.

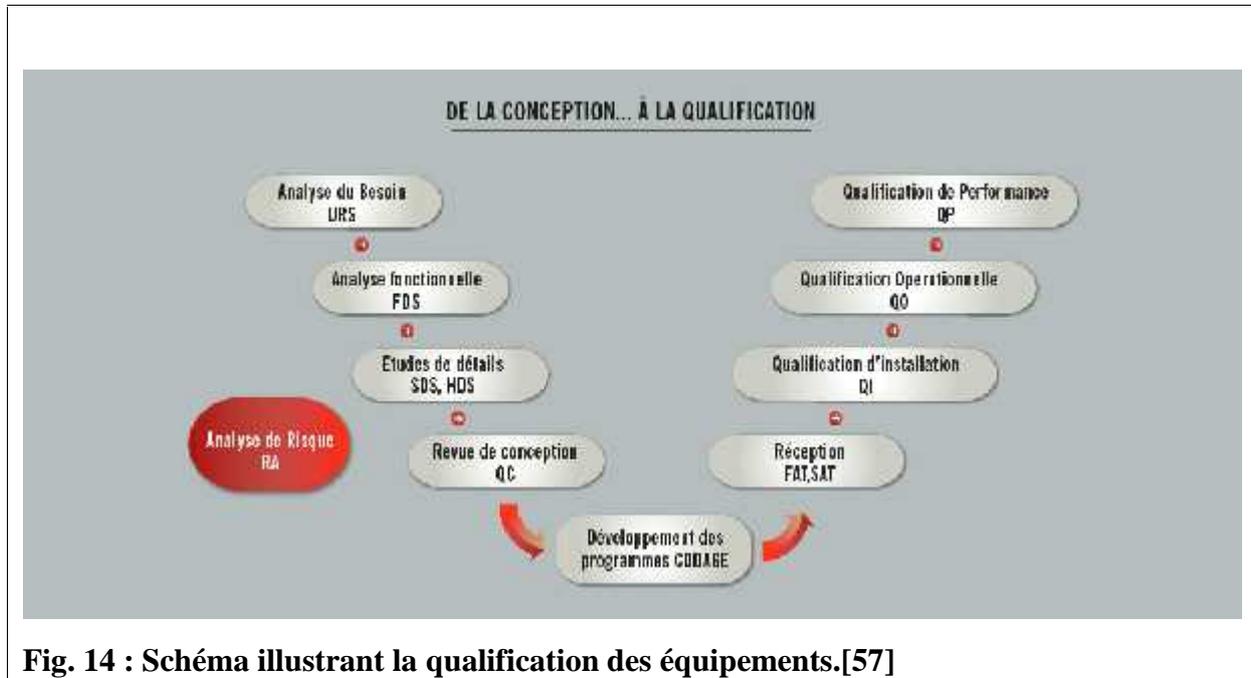


Fig. 14 : Schéma illustrant la qualification des équipements.[57]

V.3- validation des matières premières :[58]

Le processus de validation d'une forme solide commence par une validation des matières premières et des excipients qui sont les principales causes de la variation du produit ou d'écart par rapport aux spécifications.

V.3.1- importance de la validation des matières premières :

Les matières premières sont les plus incontrôlable dans le schéma complet de validation du produit / processus car les propriétés physico- chimique ne sont pas complètement définit et peuvent influencées la qualité du produit finie.

Exemple :

Les propriétés chimiques :

Tableau 9 : Influence de certaines caractéristiques chimiques du principe actif sur la qualité du médicament.[58]

Caractéristiques du principe actif	Influence sur produit fini
Impuretés Métaux lourds Teneur en eau	Stabilité du produit fini

Les propriétés physiques :

Tableau 10 : Influence de certaines caractéristiques physique du principe actif sur la qualité du médicament.[58]

Caractéristiques du principe actif	Influence sur produit fini
Morphologie Solubilité Surface spécifique taille des particules	Biodisponibilité
Taille et forme des particules Masse volumique densité des particules	Biodisponibilité Ecoulement du mélange Uniformité du mélange
Hygroscopicité	Biodisponibilité Ecoulement du mélange Reproductibilité du procédé de fabrication

V.3.2- Étapes pour la validation des matières premières :

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

- Les matières premières en quantité majoritaire dans le produit fini ou ayant une influence particulière sur le produit fini, devraient être validées par la vérification de leurs caractéristiques sur au moins 3 lots. Ces lots doivent être sélectionnés pour représenter les limites d'acceptation, à la fois haute et basse.
- Selon la durée d'utilisation d'une matière, sa stabilité physique, chimique et/ou microbiologique devrait être évaluée. C'est particulièrement vrai pour des excipients liquides ou semi-solides, pour lesquels des interactions avec le contenant ou sa perméabilité à l'air et à l'humidité pourraient avoir un effet nuisible sur la matière première.
- Une fois que les matières premières choisies comme respectant le cahier des charges, elles peuvent être utilisées pour la fabrication d'un lot de produit fini. Il peut être approprié de fabriquer plusieurs lots de produit fini avec une matière première aux limites des spécifications (basses et hautes). De tels essais seraient particulièrement utiles quand le produit est connu pour être sensible à des changements mineurs des matières premières (principe actif et excipients).

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

V.4- Définition et contrôle des variables du procédé :[62]

La validation du processus peut être définie comme un moyen de tester un processus pendant le développement pour déterminer quelles variables doivent être contrôlées pour assurer la cohérence de la production d'un produit ou d'un intermédiaire.

Il fournit également les moyens de contrôle de qualité continu du processus pendant la phase de commercialisation du produit. Il est basé sur le concept que le processus utilisé a été optimisé, de sorte que les données générées par le programme de tests peuvent être considérées comme crédibles et évaluées par souci de cohérence ainsi que la pertinence.

Les données ou les informations pertinentes sont collectées pendant l'étape de préformulation et les entrées supplémentaires sont générées pendant le développement de la formule, le développement de procédés et la fabrication à grande échelle. L'information recueillie dans les quatre étapes est évaluée pour déterminer les paramètres du procédé susceptibles d'être utilisés comme outil pour démontrer que le produit est sous contrôle. D'autres étapes majeures du développement d'un programme de validation viennent ensuite :

- Obtenir les données des essais pour déterminer les intervalles de chaque paramètre, par exemple l'évaluation de la résistance des comprimés avec une série de lots caractérisés par une friabilité, une désintégration et une dissolution acceptables.
- établir les limites de spécification à partir des données des essais dérivés d'un paramètre donné. Sur ces données et en utilisant les techniques statistiques, déterminer les extrêmes des résistances acceptables qui assureraient qu'à 95%, les spécifications de la friabilité, la désintégration et la dissolution seront respectées.
- déterminer comment les limites de spécifications indiquent que le procédé est sous contrôle. Étudier la robustesse du procédé en fabriquant un produit aux limites extrêmes de spécifications pour assurer que toutes les spécifications du produit sont respectées.
- assurer que les conditions opératoires des équipements (par exemple, vitesse, température...) sont dans les limites de spécifications.

V.4.1- fabrication:[63]

La fabrication des comprimés pharmaceutiques est un processus complexe en plusieurs étapes.

Les comprimés sont couramment fabriqués par granulation humide, granulation à sec ou compression directe. Ces méthodes peuvent être considérées comme consistant en une série d'étapes (procédés unitaires) - pesée, broyage, mélange, granulation, séchage, compactage, (souvent) revêtement et conditionnement. Indépendamment de la méthode utilisée, les processus unitaires (pesée, fraisage et mélange) sont les mêmes; les étapes suivantes diffèrent.

V.4.1.1- Mélange des poudres : [60]

Le but de cette opération consiste à rendre homogène l'association de plusieurs substance. Le mélange des poudres à lieu juste après la pesée des poudres des matières premières, Il existe plusieurs types de mélangeur pour la forme solide en industrie pharmaceutique :

- 1- Mélangeur a cuve mobile : Ce sont des tambours mélangeurs de forme cubique ou en V, tournant autour d'un axe horizontal.
- 2- mélangeur à cuve fixe : On rencontre :
 - Système d'agitation vertical :
 - mélangeur planétaire à bras : le bras tourne à l'intérieure de la cuve, en tournant sur elle- même, mélange les différentes substances.
 - mélangeur planétaire à vis hélicoïdale.
 - Système d'agitation horizontal :
 - mélangeur à ruban ou vis hélicoïdale.
 - mélangeur à bras type pétrin.
 - mélangeur à socs.



Fig.15 : Exemple des mélangeurs

V.4.1.2- granulation :[59]

C'est l'opération qui suit le mélange des poudres. Elle a pour but de modifier la texture physique des poudres, d'augmenter la densité du grain en lui donnant une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et une agglutination plus forte des particules qui aboutira à un comprimé solide non friable.

Cette granulation peut se faire par voie humide ou par voie sèche.

La granulation par voie humide : C'est le mode le plus employé. Il comporte :

Humidification ou mouillage :

Le mélange pulvérulent à granuler est additionnée d'un liquide de mouillage dans un mélangeur.

Malaxeur : planétaire, à meules a projection et tourbillonnement, le liquide de mouillage est le plus souvent l'eau additionnée ou non de liant mais aussi des solutions de sucre ou l'alcool quand le PA est incompatible avec l'eau ou y est trop soluble.

Ce dernier cas présente l'inconvénient de donner une pate trop molle et par la suite des comprimés trop durs. L'usage de l'alcool nécessite que l'atelier soit équipée d'un système antidéflagrant qui consiste à recouvrir tout ce qui est électrique pour éviter des explosions qui peuvent être importantes dues au contact d'une étincelle et des vapeurs d'alcool.

Granulation proprement dite :

Cette opération s'effectue au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée ou pate précédemment obtenue à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée ou grille. Il existe deux types de granulateur :

- Le granulateur rotatif
- Le granulateur oscillant : des barres métallique parallèles animées d'un mouvement de va et vient font passer le mélange humidifié à travers une grille semi cylindrique dont l'axe est horizontal.

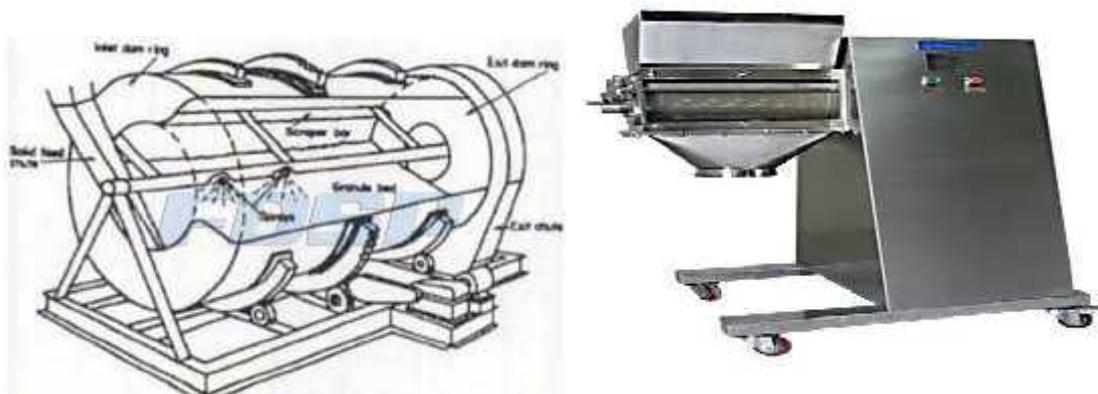


Fig. 16 : Exemple de granulateur utilisé en industrie pharmaceutique.[59]

Séchage :Le granulé humide obtenue est ensuite séché soit dans des étuves à plateaux soit dans des séchoirs a lit d'air fluidisé jusqu' à un taux d'humidité résiduelle déterminé.

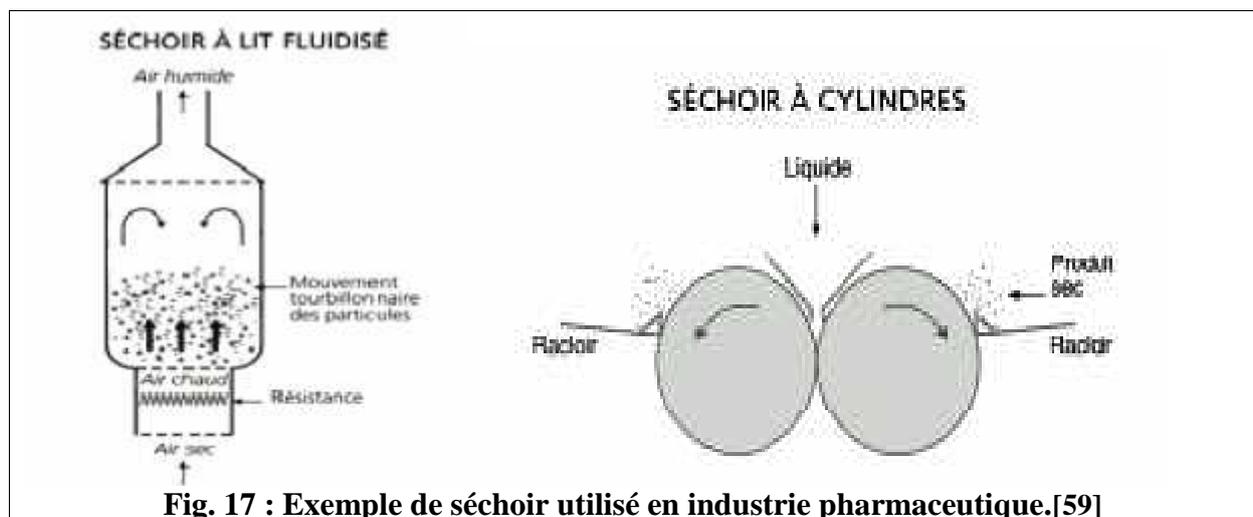


Fig. 17 : Exemple de séchoir utilisé en industrie pharmaceutique.[59]

Calibrage :

Son but est d'avoir une granulométrie bien déterminée. On opère à l'aide de tamis ou dans un granulateur oscillant qui peut réaliser en même temps un broyage et un tamisage, ce qui a pour effet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux.

La poudre qui n'aura pas été granulée ou qui aura donnée des grains de plus petite dimension que celle désirée est appelée (fine). Elle est incorporée en petite quantité au grain avant la compression pour permettre un meilleur remplissage et éviter les inclusions d'air entre les particules.

- granulation par voie sèche :

Est utilisée lorsque le PA ne supporte pas l'humidité ni la chaleur du séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Elle se fait en deux temps : agglutination par compression du mélange de poudre (PA plus adjuvants) puis broyage-tamisage.

V.4.1.3- Compression

Elle se fait sur deux types de machines : alternative ou rotative.

Machines alternative : elle comprend :

- La matrice : percée d'un trou cylindrique vertical. C'est la partie fixe.
- Deux poinçons mobiles : La position de poinçons inférieur règle le volume de la matrice donc le poids du comprimé, correspondant à sa course.
- La trémie et le sabot qui assure l'alimentation du grain.

Machines rotative : Dans ce type de machine, le sabot reste fixe alors que l'ensemble de matrice et poinçon mobiles se déplace horizontalement.

V.4.1.4- conditionnement :

- Le conditionnement primaire : C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur. Les formes galéniques sèches du type comprimé ou gélules sont conditionnées en blisters pour 75 % d'entre elles. Ce sont des emballages composés d'aluminium (polychlorure de vinyle) le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin. Des emballages en strips, tubes, ou flacons existent également pour ce type de forme.
- Le conditionnement secondaire : Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing.

V.4.2- Contrôles du produit en cours de procédé :

Sont utilisés que pour ajuster les paramètres du procédé :

- Teneur en eau : la perte à la dessiccation peut être utilisée pour déterminer si le séchage a été suffisant.

- Distribution granulométrique : attribut très important qui peut influencer la résistance, l'épaisseur, la désintégration, la dissolution, la variation de masse et l'uniformité de teneur des comprimés. Cet attribut, testé par analyse granulométrique, devrait être géré tout au long de la validation de procédé.
- Homogénéité de répartition du principe actif dans le mélange : des échantillons de mélange sont prélevés et analysés pour assurer que le principe actif est réparti dans le mélange de manière uniforme. Le temps de mélange le plus adapté doit être établi pour éviter les difficultés d'homogénéité. La technique de prélèvement des échantillons est critique pour valider ce test.
- Masse individuelle des comprimés/gélules : la masse individuelle des comprimés ou des gélules est déterminée tout au long de l'étape de compression ou de remplissage pour assurer que le mélange s'écoule correctement et que l'équipement fonctionne convenablement. Les masses individuelles doivent généralement être comprises à $\pm 5\%$ de la masse nominale. Les fluctuations ou les réglages répétés de la machine suppose une faible capacité du procédé (ex. : écoulement faible du grain) ou que la machine peut nécessiter une opération de maintenance.
- Résistance des comprimés : la résistance des comprimés est déterminée régulièrement pendant la compression pour assurer que le procédé est toujours sous contrôle.
- Epaisseur des comprimés : l'épaisseur des comprimés est également déterminée régulièrement et est directement liée à la résistance et à la masse des comprimés. C'est une autre indication du contrôle du procédé.
- Contrôle de la fluidité du grain
- la porosité : le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un granulé.
- Densité apparente et volume apparent.
- La forme : elle peut être appréciée à l'œil nu ou au moyen d'un instrument optique approprié.

V.4.3- Contrôles du produit fini :[64]

- Résistance des comprimés :

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression.

- Friabilité des comprimés : cet essai est destiné à déterminer le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasions ou de rupture sous l'effet de choc mécanique ou d'une attrition.

Cet essai peut estimer à la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuelle enrobage et pendant le transport.

- Apparence : les comprimés doivent être inspectés pour détecter des problèmes tels que des taches, des points, des marbrures... Si les comprimés sont colorés, la qualité de la couleur doit aussi être examinée. Les gélules doivent être contrôlées visuellement pour détecter tout incident de fermeture, de casse ou d'inhomogénéité de couleur.

- Dosage global : ce test déterminera si le produit possède la quantité nominale de principe actif.

- Uniformité de teneur : des échantillons sont prélevés tout au long du lot et analysés pour assurer que la forme se conforme aux standards réglementaires ou des normes internes plus restreintes. Cela fournira une indication sur le contrôle de l'homogénéité du mélange pendant l'étape de compression ou de remplissage.

- Dissolution : la dissolution est importante pour assurer les caractéristiques propres à libération et l'uniformité inter-lots.

- Temps de désagrégation : l'appareil utilisé pour ces essais est composé de six tubes en verre maintenus verticalement par deux plaques percées de six trous. Sous la plaque inférieure se trouve une toile métallique inoxydable. Dans chacun des tubes est placé un comprimé maintenu par un disque en matière plastique. L'ensemble est placé dans l'eau à 37°C et subit des mouvements verticaux à une certaine fréquence et d'une certaine amplitude.

- Dimensions : épaisseur et diamètre.

- teneur en eau

V.4.3- Essais généraux des matériaux de conditionnement :

Identification :

- L'identification des constituants des matières plastiques et élastomères est complexe.
- Identification des Adjuvants organiques

Essais mécaniques : vérifier que le conditionnement est apte à protéger le médicament.

- Des essais de résistance au déchirement, à l'éclatement, aux chocs
- Essai de dureté.

Essais de perméabilité

V.4.5- Contrôles du procédé :[62]

Certaines variables de procédé à contrôler pendant la fabrication sont :

- temps de mélange et vitesse des mélangeurs et granulateurs,
- quantité de solvant ajoutée en granulation,
- temps, température, et débit d'air dans les sècheurs et turbine d'enrobage,
- taille d'ouverture du tamis, alimentation et vitesse de mélange dans les mélangeurs,
- vitesse et force de compression des presses,
- vitesse et volume de remplissage des gélules.

Les tests de validation de procédé sont généralement réalisés sur les 3 premiers lots fabriqués dans l'équipement à l'échelle industrielle. Les essais de revalidation sont réalisés uniquement si un changement significatif est intervenu. Un changement significatif est un résultat qui altère les spécifications des intermédiaires de fabrication ou du produit fini, établies pendant le programme de validation ou un changement de formule, de procédé ou d'équipement.

V.5- comprimés:

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

V.5.1- Composition du comprimé : [62]

Il est utile d'identifier les propriétés physicochimiques clés de la substance active à considérer dans le développement de la formulation, telles que :

- solubilité de la substance active au pH physiologique : si la solubilité du principe actif est faible, un surfactant peut être utile pour augmenter sa dissolution.
- distribution granulométrique et surface : la distribution granulométrique de la substance peut déterminer le grade d'excipient à utiliser.
- polymorphisme : une étude polymorphique de la substance active peut être utile dans le choix de certains excipients.
- masse volumique vrac : un excipient de masse volumique vrac similaire à la substance active peut être sélectionné pour minimiser la ségrégation, particulièrement avec une formulation de compression directe.
- écoulement de la matière et compressibilité : un excipient avec un écoulement libre, peut être utilisé pour améliorer les propriétés d'écoulement ou une aptitude à la compression faible d'une substance active.
- hygroscopicité : des conditions environnementales particulières peuvent être exigées pour assurer que l'humidité n'est pas modifiée pendant le stockage ou la manutention des matières et pendant la fabrication de la forme solide orale.
- point de fusion : si la substance active possède un point de fusion bas, une formulation pour compression directe devrait être développée plutôt qu'une formulation de granulation humide, afin d'éviter le séchage et potentiellement la fusion ou la dégradation de la substance active.

L'utilisation de chaque ingrédient dans la formule doit être justifiée.

Exemple des adjuvants qui peuvent être utilisés en fonction des qualités et des défauts de la poudre à comprimer :

- Les diluants : ils ont pour but d'augmenter le volume de la poudre médicamenteuse, en l'amenant à une valeur suffisante permettant la compression dans les appareils classique.
- Les liants ou agglutinants : ils sont capables de lier entre elles les particules de substances médicamenteuses qui ne pourraient pas s'agglutiner solidement quelle que soit la pression exercée. Ils sont utilisés à l'état sec ou en solution ou pseudosolution aqueuse ou alcoolique.
- Les lubrifiants : ils jouent un triple rôle :
 - Ils améliorent la fluidité du grain en permettant le glissement des particules les unes sur les autres, donc le remplissage régulier de la chambre de compression.
 - Ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice.
 - Ils réduisent les frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain.
- Les délitants : ils accélèrent la désintégration du comprimé dans l'eau ou dans les liquides de l'organisme. Ils permettent une action plus rapide du PA en activant sa dissolution ou évitant que ce dernier ne traverse le tube digestif sans être absorbé.

V.5.2-Évaluation du processus et sélection :

La détermination des opérations unitaires est nécessaire à la fabrication des comprimés.

V.5.2.1- Mélange :

L'opération de mélange peut intervenir une ou plusieurs fois pendant la fabrication. Par exemple, une formulation de compression directe peut impliquer une seule étape de mélange dans laquelle le principe actif est mélangé avec tous les excipients. Une formulation de granulation humide peut exiger deux étapes de mélange : la première avant la granulation pour obtenir une uniformité de mélange, la deuxième après la granulation pour l'addition du lubrifiant mais également pour l'obtention d'une uniformité de mélange (dépendant du type de procédé de granulation utilisé). Certains ou tous les éléments fournis dans cette section peuvent donc être pertinents pour la validation, en fonction du mélange. Les matières avec des propriétés physiques similaires seront plus facilement mélangeables.

Points à considérer:

- Technique de mélange :
 - Diffusion (culbutage), convection (planétaire ou à haute intensité), ou pneumatique (lit fluidisé).
 - Déterminer la technique requise en fonction de la formulation, de l'objectif du procédé et des excipients additionnés.
- Vitesse de mélange :
 - Déterminer l'intensité (cisaillement faible / élevé) et / ou vitesse (tr / min).
- Temps de mélange : Combien faut-il mélanger pour obtenir un mélange uniforme? Le temps de mélange dépendra de :
 - la technique de mélange, de la formule et la vitesse de mélange.
 - Des expériences devraient être faites pour déterminer si les matières peuvent être surmixées ou démixées. La démixation peut se produire en raison de la différence des propriétés physiques (par exemple, la distribution de la taille des particules et des densités).
- Uniformité de répartition du principe actif : Des échantillons doivent être prélevés dans le mélange. La technique d'échantillonnage et la manipulation des matières sont essentielles pour obtenir un contenu validé. La ségrégation de l'échantillon peut se produire par manipulation excessive.
 - l'échantillon prélevé doit être équivalent au poids d'un seul comprimé.
- Uniformité de répartition des excipients :
 - Les excipients doivent être uniformes.
 - excipients clés : lubrifiant (pour éviter les problèmes de marbrure, de collage et de désintégration, et une faible dissolution due à un excès de lubrifiant dans certains comprimés) et colorant (pour avoir une apparence uniforme).
- Capacité de l'équipement / charge:
 - La densité apparente des matières ou des granulés affectera la capacité de l'équipement, Si la masse volumique d'un excipient affecte le mélange final, une spécification de masse volumique pour cet excipient doit être mise en place.
 - La sous-charge ou la surcharge d'un mélangeur peut entraîner une mauvaise qualité de distribution de lubrifiants pour le médicament ou la tablette.

V.5.2.2- Granulation humide :

Quel type de technique de granulation par voie humide sera utilisé? S'agira-t-il d'un cisaillement faible (p. Hobart), un cisaillement élevé (par exemple, Diosna, GEI-Collette) ou un lit fluide (par exemple, Glatt, Fluid Air)? Chaque technique produira des granules avec des propriétés physiques différentes et nécessitera la surveillance de différents paramètres de traitement.

- Les paramètres de granulation humide à prendre en compte lors du développement et de la validation sont:
 - Ajout de liant: Le liant doit-il être ajouté sous forme de solution de granulation ou sec comme les autres excipients? L'ajout du liant à sec évite le besoin de déterminer la concentration optimale de liant.
 - Concentration de liant:
 - concentration optimale du liant doit être déterminée
 - si le liant est pulvérisé, la solution liante doit être suffisamment diluée pour supporter la pulvérisation à travers une buse et suffisamment concentrée pour former des grains sans surmouillage des matières
 - Quantité de solvant de solution liante :
 - Quelle quantité de solution liant ou de solvant est nécessaire pour granuler les matières? Trop de solution liant ou de solvant va surmouler les matières et prolonger le temps de séchage. La quantité de solution de liant est liée à la concentration de liant.
 - taux d'addition de solvant de granulation: Définir le taux à laquelle la solution de liant ou le solvant de granulation peut être ajouté aux matières.
 - Temps de mélange: Les granulations qui ne sont pas mélangées assez longtemps peuvent former des granules faibles. Ces granules peuvent avoir un mauvais écoulement et une mauvaise compression. D'autre part, le surmoulage de la granulation peut conduire à des granules plus durs et une vitesse de dissolution plus faible.
 - Point final de la granulation: Comment le point final de la granulation est-il déterminé? Est-il contrôlé en spécifiant le traitement des paramètres critique? Par exemple, un médicament ou un mélange d'excipients peut être granulé en ajoutant une quantité prédéterminée d'eau (solution de granulation) à un certain taux. La granulation est terminée après le mélange pour un ensemble de temps après que l'eau a été ajoutée.

V.5.2.3- Calibrage :

L'opération de calibrage vise à réduire la taille des grains secs, en faisant traverser ces derniers à travers une grille d'ouverture de maille définie. La résultante de cette opération affectera les propriétés telles que l'écoulement, la compressibilité, la désintégration, Les facteurs à considérer sont:

- Type de calibrage :contrôle la distribution granulométrique.

- Ouverture de maille du calibreur : l'ouverture de maille sélectionnée affectera la distribution granulométrique finale.
- Vitesse de calibrage : la vitesse de calibrage influencera la distribution granulométrique (plus la vitesse est élevée, plus les particules seront fines).
- Taux d'alimentation : dépendant de la capacité du calibreur, taille de maille et vitesse.

V.5.2.4- Séchage :

Il a pour but d'éliminer tous corps liquide volatil contenu dans un autre corps non volatil, plus simplement il permet d'enlever l'eau contenue dans un produit solide. Le type de technique de séchage (par exemple plateau, lit fluidisé, micro-ondes) requis pour la formulation doit être déterminée et justifiée. Le type de technique peut dépendre des facteurs tels que : la formulation, le principe actif et les équipements. Le changement de technique de séchage peut affecter les propriétés des comprimés telles que la résistance, la désagrégation, la dissolution et la stabilité. La teneur optimale en humidité doit être déterminée : une humidité trop haute peut résulter en un collage des comprimés aux poinçons et une faible stabilité chimique (hydrolyse). Une granulation sur-séchée peut résulter en une résistance faible. L'analyse de teneur en humidité peut être réalisée au moyen de techniques conventionnelles de perte à la dessiccation, ou avec une technique plus élaborée telle que la spectroscopie infrarouge.

Les paramètres à prendre en compte pendant le séchage sont:

- Température d'entrée / sortie: La température d'entrée est la température de l'air entrant dans le séchoir. La température d'entrée est critique pour l'efficacité de séchage et devrait être réglé assez haut pour maximiser le séchage sans affecter la stabilité chimique / physique de la granulation. La température de sortie est un indicateur de la température de granulation et augmentera vers la température d'entrée comme la teneur en humidité de la granulation diminue (vitesse d'évaporation).
- Débit d'air: Il devrait y avoir un débit d'air suffisant pour assurer l'élimination de l'humidité d'air. Un débit d'air insuffisant pourrait prolonger le séchage et affecter la stabilité chimique du médicament.

. Débit d'air et la température d'entrée / sortie sont des paramètres interdépendants et devraient être considérés ensemble.

- Uniformité d'humidité: teneur en humidité peut varier en fonction de l'uniformité de chauffage, de la quantité de grains, d'une fluidisation incomplète du lit d'air.
- Capacité de l'équipement: La charge qui peut être séchée efficacement au sein de l'unité doit être connue. Une charge plus importante et affectera le temps de séchage. Dans le cas du séchage à lit fluidisé, une charge sèche maximale est la charge ci-dessus lequel le séchoir ne fluidifiera pas les matières.

V.5.2.5- Compression des comprimés :

La compression est une étape critique dans la production d'une forme posologique de comprimé. Les matières compressées devront avoir un débit et une compression adéquats. La matière devrait facilement s'écouler de la trémie sur le cadre d'alimentation et dans les matrices. Un débit inadéquat peut entraîner une "perforation" dans la trémie et / ou la ségrégation du mélange dans la trémie / l'alimentation. Cela peut causer un problème d'uniformité de poids de la tablette. Les facteurs à prendre en compte lors de la compression sont les suivants:

- **Outillage:** La forme, la taille et la concavité de l'outillage doivent être examinées et basé sur les propriétés de formulation et les spécifications commerciales. Pour les comprimés embossés, la position et la profondeur de l'embossage doivent être examinées pour assurer l'absence de collage à la compression ou de remplissage de l'embossage par le film de pelliculage.
- **Vitesse de compression:** compressions à plusieurs cadences pour déterminer l'intervalle opératoire adéquat et l'impact de la cadence sur les résultats IPC et analytiques.
- **Force d'éjection:** Le profil de compression pour la formulation de comprimé devra être déterminé pour établir la force de compression optimale pour obtenir la dureté du comprimé souhaitée. . La taille des particules / la distribution de la taille ou niveau de lubrifiant peut avoir besoin d'être ajusté afin d'avoir un processus robuste sur un compresseur à grande vitesse.

V.5.2.6- Enrobage de comprimé :

Les comprimés peuvent être enrobés pour diverses raisons :

La stabilité

Masquer le goût

Libération contrôlée

Identification du produit

Esthétique

Manutention de sécurité

L'enrobage peut être réalisé par différentes techniques (dragéification, pelliculage, compression). Le pelliculage a été la technique la plus courante ces dernières années et sera l'objet de cette section. Les principaux points à considérer pour l'enrobage des comprimés sont les suivants:

- Propriétés des comprimés :telles que la dureté, la forme et l'embossage sont importants pour obtenir un bon comprimé pelliculé, le comprimé doit être assez dur pour résister au processus de revêtement. Si l'attrition se produit les comprimés auront un aspect de surface rugueux. Pour la forme des comprimés, un comprimé rond sera plus facile à enduire que les comprimés seront multiples côtés ou des bords en raison de l'uniformité de la surface.
- Type d'équipement: Le type d'applicateur devra être sélectionné, Conventionnel ou les turbines perforées et lit fluidisé perforé.
- Charge de l'applicateur: Quelle est la charge acceptable de l'équipement? Avoir une charge trop grande pourrait causer l'attrition des comprimés. Dans le cas d'un lit fluidisé il peut ne pas y avoir un débit d'air suffisant pour fluidiser les comprimés.
- Vitesse de la turbine : Quelle est la vitesse optimale? Cela sera lié à d'autres paramètres de revêtement, tels que la température d'entrée, le débit de pulvérisation et le débit d'air.
- Pistolets de pulvérisation :Le nombre et les types de pistolets doivent être déterminés dans l'ordre pour enrober efficacement les comprimés. Les buses de pulvérisation doivent être dimensionnées correctement pour assurer une distribution uniforme sur le lit de la tablette et éviter le colmatage des buses. L'emplacement et l'angle du (des) pistolet (s) de pulvérisation devraient être positionné pour obtenir une couverture adéquate. Avoir les pistolets positionnés aussi rapproché peut conduire au surdosage des comprimés.
- Taux de pulvérisation: vitesse de pulvérisation optimale doit être déterminée. Une pulvérisation trop rapide entraînera une sur-trempe des comprimés, entraînant l'agglutination des comprimés et la dissolution possible de la tablette. Une pulvérisation trop lente entraînera le séchage des matières de revêtement avant l'adhésion aux comprimés. Cela se traduira par une surface rugueuse de la tablette et une mauvaise efficacité de revêtement.
- Température d'entrée / sortie et débit d'air: Ces paramètres sont interdépendants et doit être réglé pour s'assurer que la solution de revêtement atomisée atteint surface de la tablette, puis est rapidement séché.
- Solution de revêtement: La concentration et la viscosité de la solution de revêtement devra être déterminé. La solution devra être suffisamment diluée afin de pulvériser sur les comprimés. . La concentration de la solution de revêtement permettra également de déterminer la quantité et le volume de solution à appliquer sur les comprimés. La stabilité de la solution de revêtement devrait être étudiée pour établir sa durée de conservation.
- Poids de revêtement: Un poids de revêtement minimum et maximum doit être établi pour la tablette. La matière de revêtement suffisant doit être appliqué sur les comprimés pour fournir une apparence uniforme; cependant, il ne devrait pas être assez grand pour provoquer le remplissage de de l'embossage.
- Niveau de solvant résiduel: Si des solvants sont utilisés pour le revêtement des comprimés, le niveau de solvant résiduel devra être déterminé.

- Débit de la tablette: L'écoulement ou le mouvement des comprimés dans l'appareil d'enduction doit être examiné pour assurer un bon écoulement. Il devrait y avoir suffisamment de mouvement de la tablette pour assurer une distribution uniforme de la solution de revêtement sur les comprimés.

V.6- gélules :

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. La ou les substance (s) active (s), généralement sous forme solide (poudre ou granulés), sont introduite dans l'une des deux parties (appelée corps), puis la seconde (appelée coiffe) est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés. [61]

V.6.1-Composition des gélules :

La composition des gélules est d'un point de vue global, similaire à celle présentée pour les comprimés (des différences de formules existent en fonction du rôle des excipients : par exemple, l'utilisation de liant n'est pas nécessaire pour la fabrication d'un mélange direct pour le remplissage de gélules). Le contenant de la gélule (l'enveloppe) et son contenu seront brièvement décrits :

- le contenant (l'enveloppe) : la présence des ingrédients de l'enveloppe doit être justifiée, ainsi que leur quantité et leur grade. La sélection de la taille et de la forme doit être déterminée en fonction de la formulation et de l'équipement utilisé. Le besoin d'identification de la gélule doit être discuté, en termes de couleur ou d'impression.

Selon le Professeur Lüsher, la couleur a un rôle important dans l'observance du patient. En l'occurrence, la couleur de la gélule devrait être définie en fonction de son activité thérapeutique

- le contenu : la compatibilité de l'enveloppe avec le contenu de la gélule doit être établie. La nature hygroscopique de la formule doit être déterminée : une formule hygroscopique peut attirer l'eau de l'enveloppe de la gélule, ce qui peut impacter le principe actif (dégradation, polymorphisme), la formule (diminution du taux de dissolution) et la gélule (fragilité augmentée).

V.6.2- Évaluation du processus et sélection : [62]

Le processus de fabrication du contenu d'une capsule de gélatine dure est le même comme une tablette. Il peut ne nécessiter qu'une étape de mélange et il n'y a pas une compression directe, puis encapsulé dans une coque de capsule.

Mise en gélule :

La mise en gélule est une étape critique dans la production de gélules. Le mélange (dans le cas d'un mélange direct) ou les grains (dans le cas d'une granulation humide) devront posséder des propriétés d'écoulement et des masses volumiques satisfaisantes. Elles doivent également être compressibles et adaptées pour la mise en gélule. Cependant elles doivent aussi être facilement désagglomérées pour ne pas affecter la dissolution. Les facteurs à considérer pendant la mise en gélule sont :

- Type d'encapsulation: Le type de technique d'encapsulation à déterminer et à justifier
- Vitesse d'encapsulation: La formulation doit être encapsulée à une large gamme de vitesses pour déterminer la plage de fonctionnement de l'encapsulateur.

Les contrôles en cours de fabrication devront être effectués : apparence, désintégration, masse et uniformité de masse.

VI - contrôle des changements (change control)

Le changement est inévitable dans une opération de fabrication pharmaceutique. Le changement désigne toute modification de l'équipement, du matériel de fabrication, des installations, des personnels, de la conception, de la formulation, du processus, de l'emballage, du système informatique.[71]

VI.1- Définition :[68]

Selon l'OMS :

Le contrôle du changement est un système formel par lequel les représentants qualifiés des disciplines appropriées examinent les changements proposés ou réels qui pourraient avoir un statut validé. L'intention est de déterminer le besoin de l'action qui assurerait que le système est maintenu dans un état validé.

VI.2- Objectif :[66]

- Le contrôle des changements minimise le risque que les changements peuvent avoir un risque sur la qualité ou les caractérisations de processus.
- chaque modification d'une exigence précédemment approuvée nécessite un examen et une autorisation pour maintenir le système dans son état d'origine
- le contrôle formel des changements garantit que tous les changements sont évalués pour leur effetsur la qualité du produit ou l'état de validation
- les programmes de contrôle du changement sont devenus des éléments essentiels du système d'assurance de la qualité pharmaceutique

VI.3- Classification des modifications: [77]

Les avantages de la classification des changements comprennent :

- La classification peut aider à évaluer l'impact du changement de manière fiable.
- La classification des modifications peut être utilisée pour identifier les risques associés à chaque demande de modification.
- La classification des modifications peut aider à déterminer l'acceptabilité du changement (c'est-à-dire rejeter ou approuver les modifications).

Selon la commission européenne les modifications sont classées en :

VI.3.1- Modifications Mineures IA et IB:

VI.3.1.1- Modification de type IA:

Toute modification administrative ou technique ne nécessitant pas une évaluationmais une simple vérification de la conformité de la modification, par rapport auxconditions prévues à ce type de variation

Exemple:

- Changement du nom ou de la dénomination sociale et ou l'adresse du titulaire d'AMM ou le détenteur du pays d'origine.
- Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots sans ou avec contrôle de la qualité.

VI.3.1.2- Modification de type IB:

Toute modification nécessitant une évaluation technique de la modification proposée et répondant aux critères et aux conditions générales prévues à ce type

Exemple:

- Remplacement d'un excipient par un excipient comparable.
- Changement de la durée de conservation du produit fini.

VI.3.2- Modifications Majeurs II:

Toute modification qui ne répond pas aux critères et conditions générales prévues pour les modifications (IA IB). C'est des modifications qui nécessitent une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation. Cela nécessite une nouvelle autorisation de mise sur le marché et ne correspondent pas aux variations de type I.

Changement dans le procédé de fabrication du principe actif (changement de lavoie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse);

Changement de conditionnement primaire

Changement dans la composition du produit fini.

VI.4- causes des modifications :[67]

- expériences de phases de développement et de transfert
- résultat de la surveillance du processus et du contrôle du processus statistique
- conclusion tirée du contrôle de la qualité et des résultats de stabilité
- processus d'amélioration continue et optimisation des processus
- Considération stratégique (changement de fournisseur, transfert de produit)
- Processus des actions correctives et préventives CAPA
- demande du client
- règlements (modifications légales et exigences officielles)

VI.5- procédures de contrôle des changements :[65, 70]

Une procédure de contrôle des modifications formelle commence toujours par une proposition de modification, qui est initiée par le personnel du département utilisateur avec une justification appropriée. La proposition de changement est ensuite évaluée par une équipe d'experts (comité de contrôle du changement) apportant l'expertise et les connaissances appropriées dans les domaines pertinents.

Après l'évaluation du changement, l'unité de qualité classera le changement (c'est-à-dire mineur / majeur / critique).

Chaque proposition de modification comporte plusieurs risques. L'évaluation des risques dans l'évolution des exigences des systèmes existants est un aspect important de la production du résultat souhaité d'un changement.

Après l'analyse d'impact et la réduction des risques, l'unité qualité approuvera ou rejettera la proposition de changement en fonction de la criticité du changement proposé. Le changement peut être mis en œuvre après l'approbation du changement par l'unité de qualité. Après la mise en œuvre, l'unité de qualité vérifie l'efficacité des changements mis en œuvre, confirme que les objectifs de changement ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact nuisible sur la qualité du produit. Après vérification de l'implémentation du changement, le contrôle de changement peut être fermé.

La procédure de contrôle des modifications doit garantir que le niveau de documentation et d'effort est adapté au risque associé au changement. Il faut s'assurer que :

- Le contrôle des modifications est lié à d'autres systèmes de qualité tels que CAPA, plaintes des clients, validation, etc.
- Inclut des critères pour évaluer si les changements affectent les dépôts réglementaires.
- Inclut des critères d'évaluation pour déterminer si les changements sont techniquement justifiés.

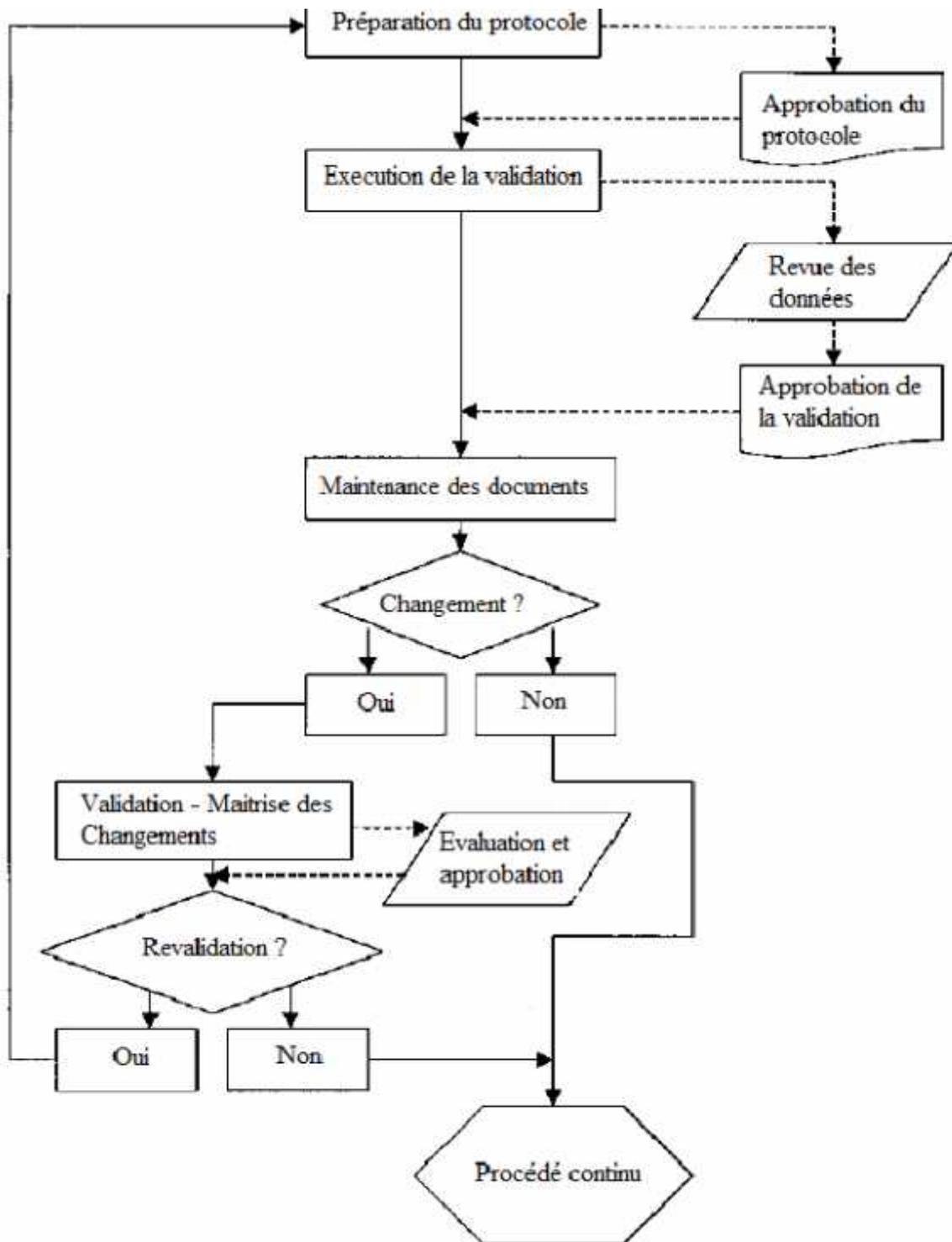


Fig. 18 : Arbre décisionnel de la validation et maitrise des changements.[45]

Les modifications qui affectent les processus qui ont déjà été approuvées sont appelées " modification après approbation (PACs). Ces changements ont été traités dans les règlements et ont évolué (1962-1974, 1974-1985, 1985-1999). Ces trois ensembles de règlements définis et géré les PAC de différentes manières, même avec ces règlements la FDA a eu du mal à élaborer une politique de réglementation pour de nombreux PAC. Une nouvelle politique était nécessaire et devait reposer sur des principes scientifiques solides qui sont SUPAC.

VI.6- Définition de SUPAC :[71]

Ce sont des conseils. Elle concerne uniquement la fabrication des médicaments et n'est disponible que pour certaines formes posologiques: formes posologiques orales solides à libération immédiate, y compris les comprimés, les gélules et les capsules de gélatine molle; formes posologiques orales solides à libération modifiée comprenant une libération retardée et une libération prolongée; et des formes posologiques semi-solides topiques comprenant des crèmes, des pommades, des suspensions, des émulsions et des gels.

Cela étant dit, c'est un outil très précieux dans le processus de mise à l'échelle et les conseils reflètent la pensée actuelle de la FDA. Les directives définissent: les niveaux de changement; les tests de chimie, de fabrication et de contrôle recommandés pour chaque niveau de changement; tests de dissolution in vitro et / ou tests de bioéquivalence in vivo pour chaque niveau de changement; et la documentation qui devrait être soumise pour soutenir le changement.

VI.7-guide de SUPAC:

SUPAC- IR: (SUPAC Immediate Release)

En Novembre 1995, la FDA a publié le premier de ses Guides SUPAC. Cette orientation a porté sur la mise à l'échelle et les PAC(postapproval Change) pour les formes posologiques solides. Lors de la modification de l'équipement, il faut se conformer aux SUPAC-IR/MR à libération immédiate et à libération modifiée des formes posologiques solides, publié en janvier 1999, ce guide énumère divers types d'équipements et les classe en classes et sous-classes d'exploitation.

PAC-ALTS :

En avril 1998, la FDA a publié le document d'orientation PAC-ALTS permettant des modifications des tests analytiques sur les sites de laboratoire pour toutes les formes posologiques réglementées.

SUPAC –SS : (Non stérile Semi-solide Dosage Forms)

En Novembre 1999, la FDA a publié le Guide SUPAC –SS. Cette orientation a porté sur les modifications des formes posologiques semi-solides non stériles qui doivent être examinées.

Composition des directives :

- Les changements de niveau 1 sont ceux qui sont peu susceptibles d'avoir des effets détectables sur la qualité et la performance de la formulation.
- Les changements de niveau 2 sont ceux qui pourraient avoir un impact significatif sur la qualité et la performance de la formulation.
- Les changements de niveau 3 sont ceux qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif (supérieure au niveau 2) sur la qualité et la performance de la formulation.

SUPAC-IR :

Niveau	classification	excipient	documentation de test	dépôt de la documentation
I	-suppression ou suppression partielle d'un ingrédient (couleur, saveur) - changement de l'excipient exprimé en pourcentage (p / p) de la formulation totale.	- diluant $\pm 5\%$ - amidon désintégrant $\pm 3\%$ - Autre $\pm 1\%$ - Lubrifiant Calcium (Ca) ou Stéarate de magnésium (Mg) $\pm 0,25\%$ Autre $\pm 1\%$ -Glissant Talc $\pm 1\%$ Autre $\pm 0,1\%$	-Documentation de bioéquivalence in vivo. - Tests de stabilité.	- Rapport annuel (toutes les informations y compris les données de stabilité à long terme).
II	-Changement dans la qualité d'un excipient. - Changements dans les excipients, exprimés en pourcentage (p / p) du total Formulations supérieures à celles énumérées ci-dessus pour un niveau 1.	- diluant $\pm 10\%$ - désintégrant Amidon $\pm 6\%$ Autre $\pm 2\%$ - Lubrifiant Calcium (Ca) ou Stéarate de magnésium (Mg) $\pm 0,5\%$ Autre $\pm 2\%$ - Glissant Talc $\pm 2\%$ Autre $\pm 0,2\%$	- Tests de stabilité. -Documentation de dissolution Cas A: Médicaments à haute perméabilité et à forte solubilité Cas B: médicaments à faible perméabilité et à forte solubilité Cas C: Médicaments à haute	Supplément d'approbation préalable

			perméabilité et faible solubilité	
--	--	--	-----------------------------------	--

III	-Tous les autres médicaments ne répondant pas aux cas de dissolution sous le niveau 2 -Changements dans les plages d'excipients de tous les médicaments au-delà du niveau 2 × 1		- Tests de stabilité. -Documentation de dissolution -Documentation de bioéquivalence in vivo.	Supplément d'approbation préalable
-----	--	--	---	------------------------------------

SUPAC-MR:NONRELEASE CONTROLLINGEXCIPIENT

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	Suppression ou suppression partielle d'un ingrédient destiné à affecter le la couleur ou la saveur du produit médicamenteux; ou changer dans l'ingrédient de l'encre d'impression à un autre ingrédient approuvé.	-Documentation de bioéquivalence. - Documentation de dissolution. -Tests de stabilité.	Rapport annuel
II	-Un changement dans la qualité technique et / ou les spécifications d'un excipient de contrôle non libérable -Les changements dans les excipients de contrôle non libérés, exprimés en pourcentage (p / p) de la formulation totale, supérieur à ceux énumérés pour un changement de niveau 1.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution. - Documentation de bioéquivalence.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable

III	les changements dans la gamme d'excipients contrôlant la non-libération au-delà de ceux énumérés à la section III.B.1.b. Le poids total de la forme posologique peut être dans ou en dehors de la plage d'application originale approuvée.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable
-----	--	---	---

SUPAC-MR:RELEASE CONTROLLINGEXCIPIENT

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	- 5% changement basé sur le contenu de l'excipient contrôlant la version totale.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel.
II	Modification de la qualité technique et / ou des spécifications des excipients.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable

SUPAC-SS :

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	<p>-Suppression ou suppression partielle d'un ingrédient destiné à affecter la couleur, parfum, ou saveur du produit médicamenteux.</p> <p>-Changement chez un fournisseur d'une structure formant excipient qui est principalement un entité chimique unique (pureté 95%) ou changement de fournisseur ou de grade de tout autre excipient.</p>	-Tests de stabilité.	- Rapport annuel.
II	<p>-Changement de fournisseur d'une structure formant excipient non couverte sous niveau 1.</p> <p>-Modification de la qualité technique de la structure formant l'excipient.</p> <p>-Modification de la distribution granulométrique de la substance médicamenteuse, si le médicament est en suspension.</p>	<p>-Tests de stabilité.</p> <p>- test de libération in vitro.</p>	- Rapport annuel.

III	<p>-Toute modification qualitative et quantitative d'un excipient au-delà des plages noté dans le changement de niveau 2.</p> <p>-Changement de la forme cristalline de la substance médicamenteuse, si le médicament est en suspension.</p>	<p>-Documentation de version in vitro.</p> <p>Documentation de bioéquivalence in vivo</p>	<p>- Rapport annuel.</p> <p>- Supplément d'approbation préalable</p>
-----	--	---	--

Changement de processus de fabrication :

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	-ajustement des conditions de fonctionnement de l'équipement	-enregistrement de lot mis à jour -Tests de stabilité.	- Rapport annuel
II	-ajustement des conditions de fonctionnement de l'équipement. - SUPAC - SS Changement dans le processus de combinaison de deux phases.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel
III	Changement dans le type de processus utilisé.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable

Equipement :

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	équipement alternatif de même conception et principaux équipements automatisés.	- Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel
II	passer à l'équipement de conception et de principe différent	- Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable

Changement de taille de lot :

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	modification de la taille du lot, jusqu'à et y compris un facteur de 10 fois la taille du pilote	- Tests de stabilité.	- Rapport annuel
II	changer la taille du lot au-delà d'un facteur dix fois la taille du pilote	- Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable

Le changement du site de fabrication :

Niveau	CLASSIFICATION	documentation de test	dépôt de la documentation
I	changement de site une seule installation	-Tests de stabilité.	- Rapport annuel
II	-même campus continu. - Personnage commun	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable
III	-campus différent.	-Tests de stabilité. - Documentation de dissolution.	- Rapport annuel. - Supplément d'approbation préalable

VI.8-CONTRÔLE DU CHANGEMENT ET SUPAC :

Bien que la finalisation des documents d'orientation de SUPAC ait été très utile dans la définition de la documentation nécessaire pour le contrôle de changement il peut encore y avoir des exigences de données qui dépassent celles listées dans les guides et qui sont nécessaires pour satisfaire les préoccupations de qualité. Il convient de noter en outre que les exigences GMP, situées dans 21 CFR parties 210 et 211, doivent également être respectées; SUPAC ne remplace pas les BPF.

Les exigences listées dans les guides de SUPAC ne sont pas exhaustifs, car d'autres tests et données peuvent devoir être achevé pour répondre à toutes les préoccupations en matière de sécurité, de qualité et de pureté et les groupes fonctionnels appropriés et l'unité de qualité.

VII -Vérification continue des procédés

Les lignes directrices émises par la FDA en 2011 ont souligné l'importance pour les fabricants de faire du CPV en tant que partie intégrante du cycle de vie de la validation du processus. Le CPV fournira au fabricant l'assurance qu'un processus validé reste dans un état validé pendant la phase de fabrication du produit.[73]

VII.1- Définition : [74]

La vérification continue des procédés est fondamentalement un moyen formel par lequel la performance d'un processus de fabrication commerciale est surveillée pour assurer une qualité acceptable de produit. Dans son intégralité, elle comprend:

- La préparation d'un plan écrit de suivi d'un processus de fabrication.
- l'analyse régulière des résultats.
- la documentation des données collectées.
- l'analyse des données et les actions prises en fonction des résultats du suivi du processus.

VII.2- Sélection des paramètres et des attributs à suivre : [75]

La FDA recommande de continuer de surveiller les paramètres et les attributs et de réaliser l'échantillonnage comme ce qui a été établi pour la phase de qualification. Cependant certains d'entre eux peuvent être ajoutés ou supprimés en fonction de l'augmentation de la connaissance concernant le procédé.

VII. 3- Analyse de données recueillies :

Un système de collecte, d'analyse et de stockage des données obtenues durant la phase de production de routine, et différents outils statistiques peuvent être utilisés afin d'analyser les données intra-lot et inter-lot, et de vérifier que le procédé reste sous contrôle on va utiliser dans la plupart du temps :

- Les représentations graphiques simples.
- Les cartes de contrôle.
- L'étude des capacités.

VII. 3.1- Représentations simples :

VII. 3.1.1- Histogramme :

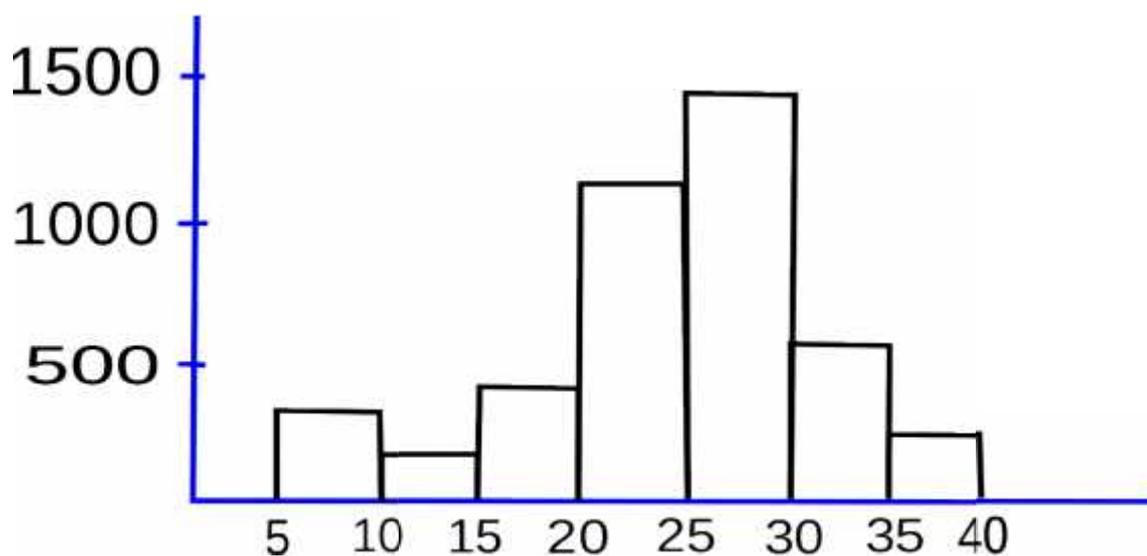


Fig. 19 : Exemple d'histogramme.[75]

VII. 3.1.2- Graphique de six sigma :

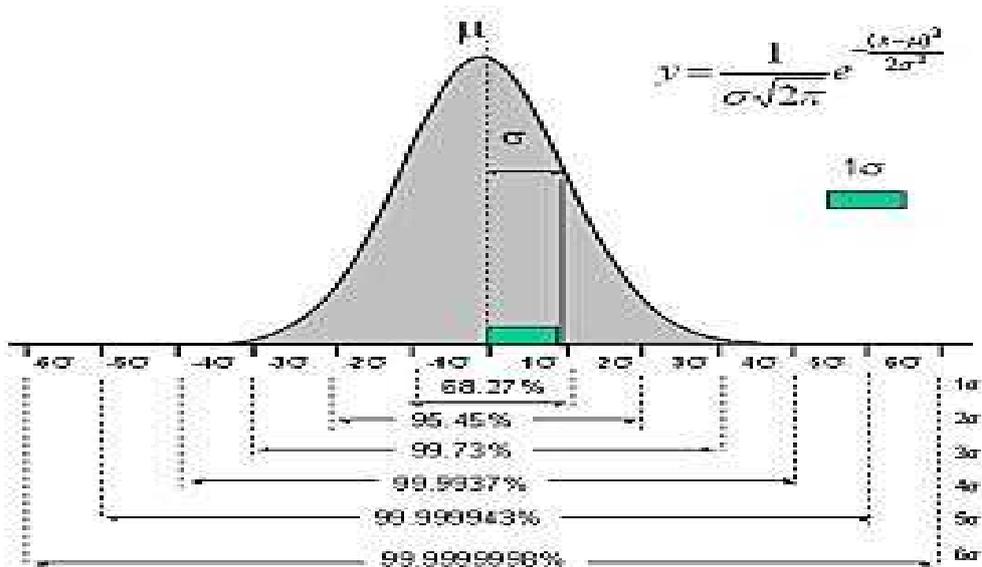


Fig. 20 : Exemple du graphique six sigma.[75]

VII. 3.1.3- Boîtes à moustache :

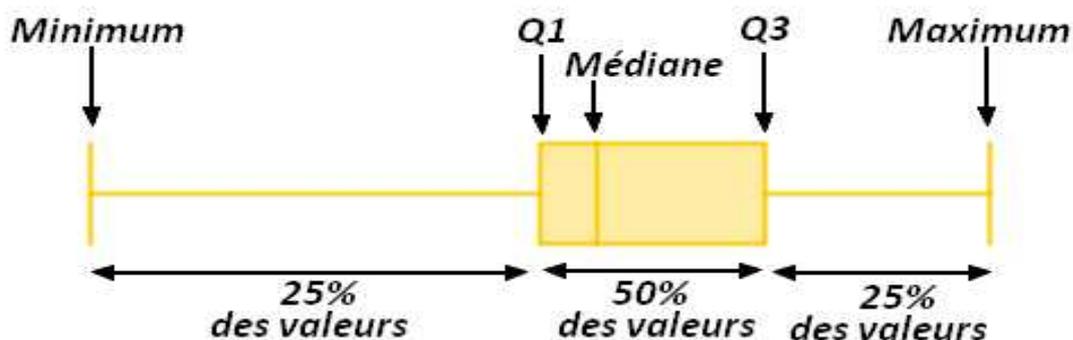


Fig. 21 : Exemple d'une boîte a moustache.[75]

VII. 3.2- Cartes de contrôle :

Une carte de contrôle, ou plus exactement un graphique de contrôle, est un outil utilisé dans le domaine du contrôle de la qualité afin de maîtriser un processus. Elle permet de déterminer le moment où apparaît une cause particulière de variation d'une caractéristique, entraînant une altération du processus.

Les avantages de la carte de contrôle :

- Visualiser la variabilité du procédé.
- Distinguer les causes spéciales de variation des causes communes.
- Affirmer que le procédé est ou n'est pas sous contrôle.
- Prévoir la performance du procédé lorsqu'il est sous contrôle.
- Etablir des indices d'amélioration du procédé.

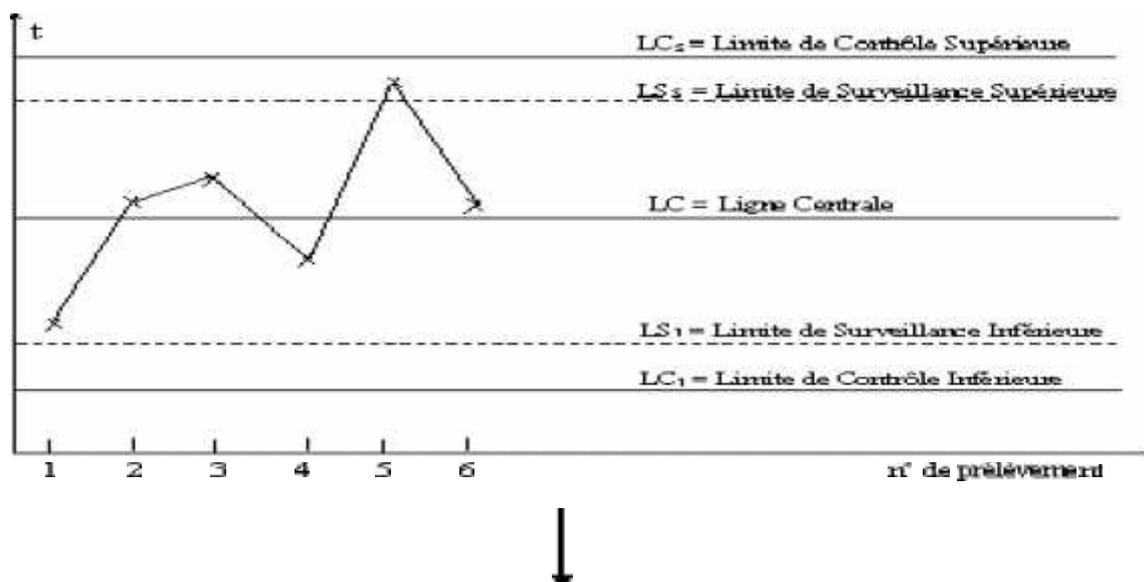


Fig. 22 : schéma qui représente la carte de contrôle.[75]

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

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

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

VII. 3.3- Etude des capacités :[76]

L'étude de capacité d'un procédé permet de déterminer si celui-ci est stable et capable. Pour cela, il existe différents indices de capacité qui vont évaluer si les données sont comprises ou non dans les limites des spécifications. Pour un procédé, l'étude de capacité compare l'intervalle de tolérance à la dispersion, c'est-à-dire la performance demandée à la performance réellement obtenue. Les indices les plus fréquemment utilisés sont le C_p et C_{pK} .

L'intervalle de tolérance est défini par la distance comprise entre les tolérances supérieure et inférieure. Si les valeurs obtenues à partir des échantillons dépassent ces tolérances, les échantillons sont alors considérés comme non-conformes, partant la production correspondante.

Pour le paramètre étudié, la dispersion du procédé est définie par le calcul de son écart type. Dans le cas idéal, la distribution de ce paramètre suit une loi de Gauss centrée sur la valeur moyenne. De plus, l'écart type de ce paramètre est correctement maîtrisé. La dispersion à « six écarts types » correspond à l'intervalle contenant 99,73 % des valeurs du paramètre étudié. Autrement dit, la probabilité de trouver une valeur comprise entre plus ou moins trois écarts types est de 0,9973, soit 99,73%.

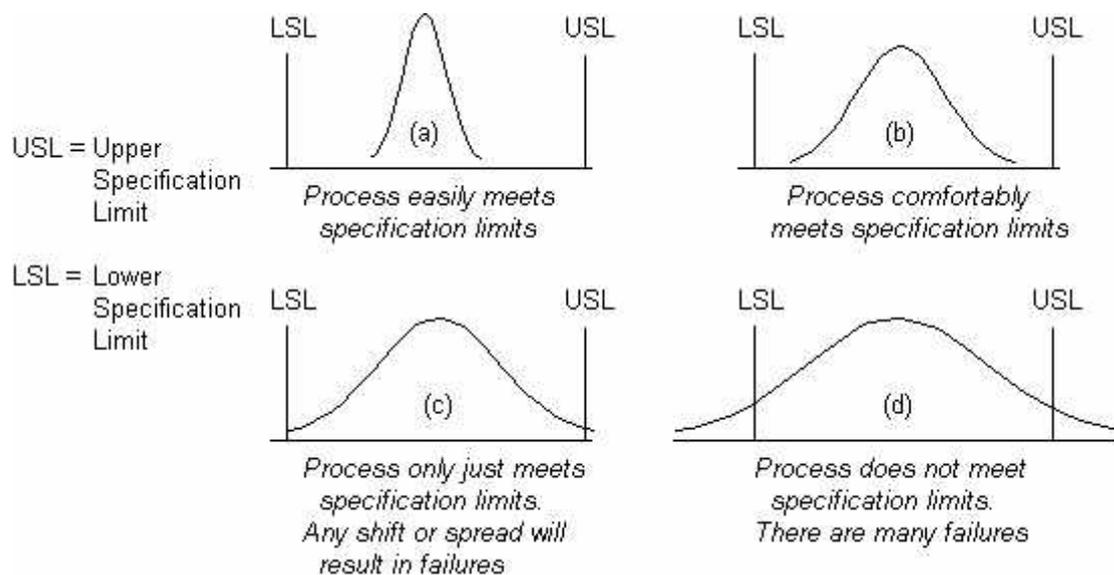


Fig.23 : la capacité des processus.[75]

Capabilité « potentielle » (C_p) :

La capabilité potentielle (C_p) compare l'intervalle de tolérance (IT) des spécifications à la dispersion du procédé.

TABLEAU 11: L'interprétation des études de capabilité[75]

IT	$C_p \leq 0,67$	$0,67 < C_p \leq 1,0$	$1,00 < C_p \leq 1,3$	$1,33 < C_p \leq 1,6$	$1,67 < C_p \leq 2,0$	$C_p > 2,00$
6	Très mauvaise	Mauvaise	Très Moyenne	Moyenne	Bonne	Très bonne

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

Capabilité « réelle » (C_{pk}) :

La capabilité réelle permet de mesurer le centrage du procédé par rapport à la valeur cible attendue.

Pour caractériser la performance d'un procédé, le calcul de la capabilité potentielle n'est pas suffisant. En effet, l'étude de la capabilité potentielle ne reflète pas la tendance centrale du procédé, car deux procédés ayant une dispersion identique, peuvent se situer différemment au sein de l'intervalle de tolérance.

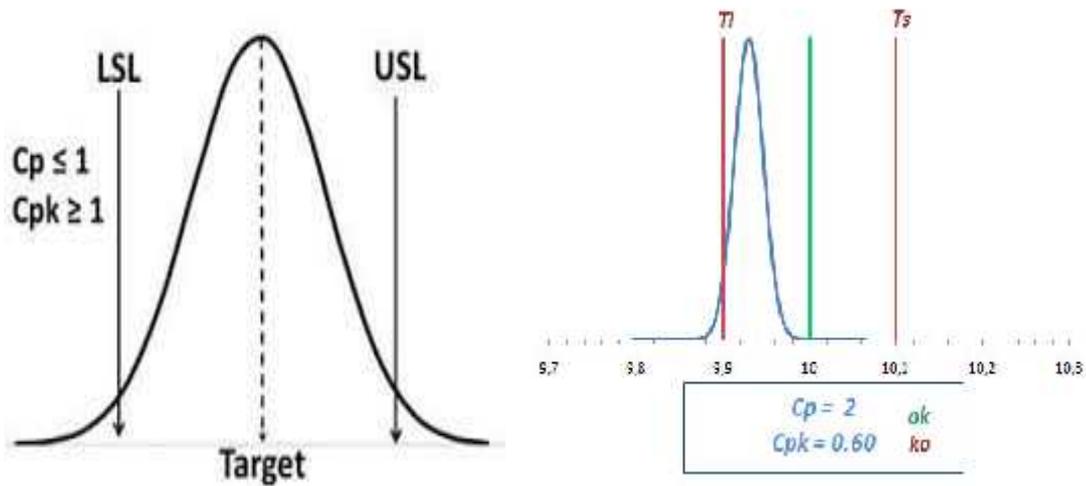


Fig. 24 : Capabilité de deux procédés au regard de leur centrage.[75]

Le premier procédé est centré alors que le second est décentré, cependant leurs capacités potentielles sont comparables puisque leurs dispersions sont identiques. Dans ces deux cas, le risque d'obtenir une production hors norme, c'est-à-dire en dehors des limites de tolérance, est différent. C'est pourquoi, il est nécessaire de mettre en place un autre indicateur, la capacité réelle, notée C_{pk} , tenant compte du centrage du procédé.

Conclusion:

Pour une opération donnée, la procédure de validation d'un procédé s'étudie normalement en période de recherche et développement mais elle n'est définitivement mise au point qu'en atelier, dans les conditions réelles de fabrication.

En dehors du lancement d'une nouvelle fabrication, on effectue des validations en cas de changement d'échelle, de modifications notables de procédé ou d'équipement, ou à la suite de déviations observées par le contrôle. Par sécurité, des revalidations périodiques sont conseillées.

Toute validation est le travail d'une équipe à laquelle participent la recherche et le développement, la production, le contrôle et l'assurance qualité.

En principe, toutes les opérations doivent faire l'objet d'une validation mais, dans la pratique, on valide essentiellement les étapes clés de la production et du conditionnement, ainsi que des opérations telles que les transferts, le nettoyage, le traitement de l'eau et de l'air, etc. En résumé, toutes les opérations qui peuvent être sources d'hétérogénéité et rendre peu fiable le contrôle sur échantillon doivent être validées en priorité.

La démarche de validation varie avec les situations, mais elle est toujours précédée d'un inventaire des facteurs qui peuvent intervenir sur les caractéristiques du produit à fabriquer. On peut se servir pour cela du classement des causes selon les « 5M » et, de là, fixer les pré-requis à la validation : qualification du personnel, qualité des matières premières, qualification du matériel et des équipements, conditions d'environnement, etc.

Toute validation se termine par un rapport écrit comprenant la rédaction de la procédure de validation.

Dans son dossier de demande d'AMM, le fabricant doit décrire tous les procédés de validation auxquels il a eu recours de la période de développement jusqu'à la production industrielle et démontrer ainsi que ses lots à l'échelle industrielle sont de qualité parfaitement identique à celle des lots utilisés pour les essais cliniques.

Bibliographie:

- [1] guide OMS des normes relatives aux bonne pratique de fabrication BPF partie 02 : validation 2001.
- [2] A. Le Hir ; J Chaumeil ; D Beossard, Pharmacie galénique bonne pratique de fabrication des médicaments 2009, page 15.
- [3] FDA's new process validation guidance: industry reaction, question, and challenges, 2011. Disponible sur «<http://www.pharmtech.com>».
- [4] Jouko Yliruusi, A literature review of pharmaceutical process validation, 2012. Disponible sur «<http://www.pharmtech.com>».
- [5] P. WEHRLE pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique 2 édition, 2012.
- [6] Journal officiel de la République française du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016, guide de bonne pratique de fabrication.
- [7] cGMP titre 21 CFR 211 disponible sur <http://www.fda.gov>.
- [8] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8 (R2) 2009.
- [9] ICH Final Concept Paper Q9: Quality Risk Management 11 November 2003.
- [10] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE QUALITY RISK MANAGEMENT Q9 2009.
- [11] ICH Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality Systems September 2005.
- [12] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE QUALITY RISK MANAGEMENT Q10 2009.
- [13] David Mantus Douglas, J. Pisano, FDA Regulatory Affairs Third Edition page 3 – 18.
- [14] Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices FDA 2011.
- [15] Paula Katz difference between the 1987 and 2011 FDA guidelines for process validation.
- [16] EMA Note for Guidance on Process Validation March 2001.
- [17] Guideline on process validation EMA 2016.
- [18] Pharmacie documentation juridique 1997 Saldal.
- [19] A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements Part 1: Standard operating procedures and master formule
- [20] Make Quality by Design a Practical Reality. Disponible sur : <https://www.ispe.org>.
- [21] Guest Blogge, Process Validation Evolution: The Lifecycle Approach Jul 02, 2017. Disponible sur: «<http://www.pharmtech.com>».
- [22] Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices FDA 1987.
- [23] Final Concept Paper Q8: Pharmaceutical Development dated 19 September 2003.
- [24] Lefevre P, ICH Q9 : quelque considération sur l'évaluation de la qualité du médicament. STP Pharma Pratiques, 2008.
- [25] Morenas J, Système de management de la qualité : ICH Q10. STP Pharma Pratiques, 2007.
- [26] Journal of Drug Delivery & Therapeutics; 2013. Disponible sur: <http://jddtonline.info>
- [27] Dr. Keyur B, Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation 2010.
- [28] Guide to good manufacturing practice for medicinal products PE 009-10 (Part I). Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, January 2013.

- [29] Arjun G, Banji D, Ravipati ANV, Satishkumar D, Satyabratajena, Vinod KR. Industrial Process Validation of Solid Dosage Forms 2010.
- [30] Syed Imtiaz Haider, Pharmaceutical Master Validation Plan The Ultimate Guide to FDA, GMP, and GLP Compliance 2002.
- [31] OMS Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques recueil de directives et autres documents, 2000.
- [32] FDA Guidance for Industry Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In Process Dosage Unit Sampling and Assessment, October 2003.
- [33] Anil P, American journal of pharmacy and health research 2013.
- [34] Sheelpriya R, AN OVERVIEW OF PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION AND PROCESS CONTROL VARIABLES OF TABLETS MANUFACTURING PROCESSES IN INDUSTRY 2012.
- [35] Chandra Kant, PROCESS VALIDATION: Asian Pacific Journal of Health Sciences, 2014.
- [36] Indu Gurram, INDO AMERICAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 2017. Disponible sur: <http://www.iajps.com>
- [37] M. Ruchi, Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs June 2014.
- [38] OMS GENERAL GUIDANCE FOR INSPECTORS ON “HOLD-TIME” STUDIES February 2013.
- [39] Mahesh B. International journal of pharmaceutical science and research 2010.
- [40] Augustine, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, December 2002.
- [41] Chao Allen Y., Forbes F. St. John, Johnson Reginald F, Prospective Process Validation. In: NASH Robert A., WACHTER Alfred H.. Pharmaceutical Process Validation. Third Edition. New York: Marcel DEKKER Inc, 2003.
- [42] Kamy Chaudhary, A.C.Rana, Rajni Bala, Nimrata Seth. SCALE UP PROCESS OF TABLET PRODUCTION: A PROSPECTIVE DISCUSSION, 2012.
- [43] Vilegave K, Vidyasagar G and Chandankar P: Preformulation studies of pharmaceutical new drug molecule and products: An Overview. American journal of pharmacy and health research 2013.
- [44] Gita Chaurasia, A REVIEW ON PHARMACEUTICAL PREFORMULATION STUDIES IN FORMULATION AND DEVELOPMENT OF NEW DRUG MOLECULES. 01 June, 2016.
- [45] Gopinath R, Naidu RAS: pharmaceutical preformulation studies-current review, 2011.
- [46] World Health Organization STABILITY TESTING OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS, January 2017.
- [47] Calistus Ozioko May preformulation studies: A foundation for dosage form development, 2017.
- [48] Chester J. Trubinski, Retrospective Validation in: NASH Robert A., WACHTER Alfred H. Pharmaceutical Process Validation. Third Edition. New York: Marcel DEKKER Inc, 2003.
- [49] journal officiel de la république algérienne N 44. 3 août 2008.
- [50] Olivier NICOLAS, Christine FARENC, Françoise BRESSOLLE, A strategy for validation of bioanalytical methods, 2004.
- [51] Michèle Désenflant, De la validation des méthodes d'analyse à l'évaluation de l'incertitude des résultats de mesure, 2010.

- [52] VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2 (R1), November 2005.
- [53] Eric Rozet, Attilio Ceccato, Analysis of recent pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation, April 2007.
- [54] John Wiley, PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK Regulations and Quality, 2008.
- [55] Validation et qualification Livre blanc BINDER | 09/2016.
- [56] PIC / S RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION, September 2007.
- [57] Annexe 15 : Qualification et validation. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, 30 March 2015.
- [58] Gupta, validation of raw materials, 24 Avril 2013.
- [59] Rachid Denine, Cours de pharmacie galénique, 2014.
- [60] Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmasso, Cahiers de préparateur en pharmacie : pharmacie galénique B.P 3 eme Edition, 2013.
- [61] J.M. Aiache, E. Beyssac, R. Renoux, Initiation à la connaissance du médicament 5 eme édition, 2008.
- [62] Rudolph J.S., Sepelyak R.J. Validation of solid dosage form. 3e éd Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York: 2003.
- [63] Calistus Ozioko, manufacture of pharmaceutical tablets, 2018.
- [64] Les controle pharmaceutique, LNCPP/cecomed 2010.
- [65] Dr. Michael Hiob, Pharma change control strategies for successful company- wide implementation, 2013.
- [66] Information Technology Services, Change Control Procedure, September 21, 2017.
- [67] FDA Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulation, 2006.
- [68] Thomas L. Peither, Change Control Process, 2010.
- [69] COMMISSION EUROPÉENNE, Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, 2013.
- [70] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS Q7, November 2000.
- [71] Nellie Helen Waterland and Christopher C. Kowtna, Change Control and SUPAC, In: NASH Robert A., WACHTER Alfred H. Pharmaceutical Process Validation. Third Edition. New York: Marcel DEKKER Inc, 2003.
- [72] Siegfried Schmitt, Change for standard operating procedures 2017.
- [73] Michael Rommerskirchen, Continued process verification – a challenge for the pharmaceutical industry? European Pharmaceutical Review VOLUME 20 ISSUE 1 2015.
- [74] BioPharm International Editors, Continued process verification for biopharma manufacturing, Oct 01, 2014.
- [75] Biopharmum groupe, continued process verification: An industry position paper with example plan, 2011.

**[76] Mr Mohammed Yacine UAKASS, LES APPROCHES DE VALIDATION DE
PROCEDES DE FABRICATION ET LEURS APPLICATIONS SUR LES FORMES
SECHES ORALES. 2016.**

RESUME :

De nos jours, la validation est l'art de concevoir et de pratiquer les étapes conçues avec la documentation dans l'industrie pharmaceutique. La validation elle-même n'améliore pas les processus mais confirme que les processus ont été correctement développés et contrôlés pour atteindre et maintenir la qualité du produit final. L'application des principes de validation garantira le maintien de la qualité, de la cohérence et de la reproductibilité du processus de fabrication du produit et de la sécurité des produits pharmaceutiques exigés des organismes de réglementation du monde entier. L'équipe de validation multidisciplinaire doit identifier, étudier les caractéristiques du produit et du procédé et incorporer les paramètres clés de validation importants requis pour s'assurer que ce produit répondra à toutes les exigences de qualité, de fabrication et de réglementation. La validation du procédé sous forme posologique solide est une approche systématique permettant d'identifier, de mesurer, d'évaluer, de documenter et de réévaluer les étapes critiques du processus de fabrication de la forme pharmaceutique solide avec contrôle pour assurer la cohérence de la qualité du produit final. De cette revue, nous pouvons conclure que la validation du processus pharmaceutique et les contrôles de processus sont des étapes importantes dans la fabrication de la forme posologique solide avec cohérence conforme à la norme réglementaire, comme l'identité, la force, la qualité, la pureté et la stabilité.

MOTS CLES : la validation des processus, la reproductibilité du processus, les étapes critiques du processus.

ABSTRACT :

Nowadays Validation is the art of designing and practicing the designed steps together with the documentation in pharmaceutical industry. Validation itself does not improve processes but confirms that the processes have been properly developed and are under control in achieving, maintaining the quality of the final product. Application of validation principles will ensure to maintain quality, consistency and reproducibility in product manufacturing process and safety of the pharmaceutical products required from regulatory agencies across the world. The multidisciplinary validation team must identify, study the product and process characteristics and incorporate the important required validation key parameters to ensure that that product will meet all quality, manufacturing, and regulatory requirements. Process validation in solid dosage form is a systematic approach in identifying, measuring, evaluating, documenting and re-evaluating the critical steps in the pharmaceutical solid dosage form manufacturing process with control to assure consistency in the quality of final product. From this review we can conclude that the pharmaceutical process validation and process controls are important steps in manufacturing of solid dosage form with consistent to meet the regulatory required standard such as identity, strength, quality, purity and stability in the final solid dosage form.

KEY WORDS: process validation, process reproducibility, critical process steps.

:

فيالوقتالحاضر التحققمنالصحةهوفتصميموممارسةالخطواتالمصممةجنبإلجنبمعالموانتقيصناعةالمستحضراتالصيدلانية. ولايؤديالتحققمنالصحةفيحددإتهالتحسينالعمليات،ولكنهيوكدأنالعملياتقدتمتطويرهابشكلصحيحوأنهاخضعتللتحكمفيتحقيقجودةالمنتجاتالنهائيةالحفاظعليه.

سيضمنتطبيقمبادئالتحققمنالجودةالحفاظعلىالجودةوالانساقوالاستنساخفيعمليةتصنيعالمنتجاتوسلامةالمنتجاتالصيدلانيةالمطلوبة منالوكالاتالتنظيميةفيجميعأنحاءالعالم.

يجبإذيفيالتحققمتعددالتخصصاتتحديددراسةخصائصالمنتجاتوالعملياتوتضمينمعلماتمفتاحالتحققالهامةالمطلوبةلضمانأنهذاالمنهجتجسيليجميعمتطلباتالجودةوالتصنيعوالمطلباتالتنظيمية.

إنالتحققمنصحةالعمليةفيصيغةالجرعةالصلبةهومنهجمنظمفيتحديدوقياسوتقييموثيقوإعادةتقييمالخطواتالحاسمةفيعمليةتصنيعالمستحضراتالصيدلانيةالصلبةمعالتحكمالضمانالتناسقيجودةالمنتجاتالنهائية.

منهذاالاستعراضيمكنناأنستنتجانعمليةالتحققمنصحةالعملياتالصيدلانيةوعمليّةالمعالجةهيخطواتهمهفيتصنيعنموذجالجرعةالصلبةمعالتوافقمعاييرالمطلوبةللتنظيميةمثالهيوتقوةوالجودةوالنقاءوالاستقرارفيشكلالجرعةالنهائيةالصلبة.

كلماتمفتاحية: العملية، إعادة التصنيع، خطوات العملية الحرجة

AIT AMIR CYLIA

aitamir.cylia@gmail.com

Bezziou Meriem

meriem.belhout2018@gmail.com

RESUME :

De nos jours, la validation est l'art de concevoir et de pratiquer les étapes conçues avec la documentation dans l'industrie pharmaceutique. La validation elle-même n'améliore pas les processus mais confirme que les processus ont été correctement développés et contrôlés pour atteindre et maintenir la qualité du produit final. L'application des principes de validation garantira le maintien de la qualité, de la cohérence et de la reproductibilité du processus de fabrication du produit et de la sécurité des produits pharmaceutiques exigés des organismes de réglementation du monde entier. L'équipe de validation multidisciplinaire doit identifier, étudier les caractéristiques du produit et du procédé et incorporer les paramètres clés de validation importants requis pour s'assurer que ce produit répondra à toutes les exigences de qualité, de fabrication et de réglementation. La validation du procédé sous forme posologique solide est une approche systématique permettant d'identifier, de mesurer, d'évaluer, de documenter et de réévaluer les étapes critiques du processus de fabrication de la forme pharmaceutique solide avec contrôle pour assurer la cohérence de la qualité du produit final. De cette revue, nous pouvons conclure que la validation du processus pharmaceutique et les contrôles de processus sont des étapes importantes dans la fabrication de la forme posologique solide avec cohérence conforme à la norme réglementaire, comme l'identité, la force, la qualité, la pureté et la stabilité.

MOTS CLES : la validation des processus, la reproductibilité du processus, les étapes critiques du processus.