

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministre De L'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie de Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Contribution à la validation du procédé de fabrication d'un
médicament sous forme d'un comprimé :**

Cas-Losapil[®] 100mg El KENDI

Présenté par :

CHITACHANI Selma

SOLTANI Maroua.

Encadré par :

Dr.CHERIET.N

Année universitaire 2022/2023

REMERCIEMENT

Nos premiers remerciements à DIEU qui nous a accompagnés tout au long de notre parcours d'étude.

En second lieu , nous tenons à remercier Dr N. CHERËIT, notre encadreur , pour ses conseils, sa confiance, sa patience, car il a toujours été à notre écoute et très disponible tout au long de la période de réalisation de ce mémoire.

Aussi, nous tenons à vivement remercier Mr IDRICE YAHIAOUI, chef laboratoire contrôle qualité, pour avoir nous acceptés au sein du laboratoire et pour la confiance qu'il a bien voulu nous accorder. ET pour avoir été toujours là pour nous aider, nous Le remercions pour son soutien moral et sa grande compréhension.

Nos remerciements plus particulièrement toute l'équipe du laboratoire du contrôle qualité EL KENDI : ROUMAÏSSA, WALID ,HAMZA , ANES, YUCEF ET AMINE.

Nous exprimons aussi nos remerciements aux membres du jury d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à exprimer notre grand respect à eux.

DEDICACE

Je dédie ce travail à mes très chères parents,

À toi Maman, la fleur de ma vie, symbole de tendresse et de persévérance.

À toi Papa, qui m'a toujours encouragée et poussée à terminer mes études.

*À ma Sœur FERDOUS,
Merci pour tous vos conseils et votre patience*

À Mes frères, je te remercie pour leurs soutiens .

À toute ma famille grande et petite et enfin à mon gronde père et Grande mère

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

SELMA.

*Je dédie ce travail à mes très chers parents ,pour tous leurs sacrifices,
leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de
mes études.;*

A mes sœurs SAFAA et YASMINE

Je te remercie pour leur encouragement et leur compréhension.

Et de tout ma familles

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de
ce travail*

Maroua.

Sommaire

LISTE DE FIGURES

LISTE DE TABLEAU

LISTE DES ABREVIATION

INTRODUCTION GENERALE

Chapitre I: GENERALITES

I.1. MEDICAMENTS	1
I.1.1.Définition du médicament	1
I.1.2. Médicament princeps et génériques	1
I.1.3. Mise en forme du médicament.....	2
I.1.4. Dénomination d'un médicament	3
I.1.5. Voies d'administration des médicaments	3
I.1.6. Les formes galéniques.....	4
I.1.7.Procédé de fabrication des formes pharmaceutiques sèches	5
I.2. La réglementation en vigueur.....	11
1.2.1. GMP Européenne	11
I.2.2. GMP Américaine	14
I.2.3. ICH	16
I.2.4. Notion de qualité	18
I.2.5.Assurance qualité	18
I.3. La Validation d'un procédé de fabrication	19
I.3.1.Historique de la validation	19
I.3.2 Qu'est-ce que la validation ?	19
I.3.3 Intérêt de la validation.....	20
I.3.4. Types de validation	21
I.3.5. Autres types de validation	23
I.3.6. Documents supports.....	26
I.3.7. Contrôle qualité des médicaments.....	28

Chapitre II :MATERIELS ET METHODES

II.1.Présentation de l'entreprise EL-KENDI.....	31
II.2. Généralité sur Losapil ® 100 mg comprimé pelliculé.....	32
II.2.1. Forme et présentation	32

II.2.2. Présentation de Lacosamide	32
II.2.3 Présentation des excipients	33
II.2.4. Mode d'action	33
II.3. procédé de fabrication du losapil [®] 100mg	33
II.3.1 Description du procédé de fabrication	33
II.4. Méthode de contrôle.....	36
II.4.1. Contrôles effectués au local d'IPC	36
II.4.2. Contrôles effectués au LQC.....	37
II.5. Expressions des résultats	49
II.5.1. Dosage.....	49
II.5.2. Dissolution.....	49
Chapitre III: Résultat et discussion	
III.1. Les paramètres critiques :	52
III.2. Mélange final.....	52
III.2.1. Dosage	52
III.3. Comprimés en cours de compression (comprimés nus).....	53
III.3.1. Dosage	53
III.3.2. Dissolution	54
III.4. Comprimés pelliculés	55
III.4.1. Dosage	55
III.4.2. Dissolution	56
III.4.3. Recherche des impuretés.....	57
III.5. Interprétation des résultats.....	57
CONCLUSION	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	64
ANNEXES	69

LISTE DES FIGURES

FIGURE I.1: Voies d'administration des médicaments.....	4
FIGURE I.2: Presse à comprimé.....	7
FIGURE I.3: Composants d'une formule de pelliculage.....	9
FIGURE I.4: Turbine de pelliculage.....	10
FIGURE I.5: Processus global d'appréciation et de traitement des risques.....	17
FIGURE I.6: Modèle en V de la qualification.....	25
FIGURE II.1: Duromètre	36
FIGURE II.2: Pied à coulisse.....	37
FIGURE II.3: Préparations des échantillons.....	41
FIGURE II.4: Récipient de dissolution	45
FIGURE II.5: Les échantillons de comprimés pelliculés « Losapil 100mg ».....	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1 : propriétés physico-chimique de PA Lacosamide.....	32
Tableau II.2 : les excipients rentrant dans la formulation du produit Losapil ® 100mg.....	33

Tableau II.3 : Les étapes de procédé de fabrication du Losapil.....	35
Tableau II.4 : Matériel.....	38
Tableau III.1 : Résultats de dosage de mélange final pour 1 lot de validation.....	57
Tableau III.2 : Résultats de dosage de compression pour 1 lot de validation.....	58
Tableau III.3 : Résultats de dissolution de compression pour 1 lot de validation.....	59
Tableau III.4 : résultats de dosage de produit fini pour 1 lot de validation	60
Tableau III.5 : Résultats de dissolution des comprimés pelliculés.....	60
Tableau III.6 : Résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés.....	61

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CFR	Code des Règlements Fédéraux
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
Cgmp	Current Good Manufacturing Practices
Cp	Comprimé
DCI	Dénomination Commune Internationale
FDA	Food and Drug Administration
FC	Film Coated
FRS	Functional Requirements Specification
FAT	Factory Acceptance Test
GMDP	Good Manufacturing and Distribution Practices
GIT	Gastro-Intestinal Tract
GMP	Good Manufacturing Practice
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPC	In-Process Control
IQ	Installation Qualification
LQC	Laboratoire de Contrôle Qualité
MP	Matière Première
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQ	Operational Qualification
PA	Principe Actif
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PQ	Performance Qualification

PVC	PolyVinyl Chloride
PVDC	PolyVinylidene Chloride
RSD	Relative Standard Deviation
TRS	TechnicalRequirementsSpecification
URS	User RequirementsSpecification
UV	Ultra-Violet
VMP	Validation Master Plan
SAT	Site Acceptance Test

تولي صناعة الأدوية أهمية كبيرة لجودة منتجاتها، والتي تتم المحافظة عليها من خلال التحقق. التحقق هو أحد الخطوات الهامة لتحقيق والحفاظ على جودة المنتج النهائي. إذا تم التحقق من كل خطوة في عملية الإنتاج، يمكننا ضمان أن المنتج النهائي هو من أعلى جودة. هدف هذا العمل هو إجراء دراسة حول التحقق المستقبلي لأقراص لوسابيل® 100 ملغ قبل تسويقها. يكمن الهدف الرئيسي في إثبات أن عملية التصنيع قادرة على توفير منتجات تستجيب بشكل متكرر لمتطلبات الجودة المطلوبة. ستتم إجراء اختبارات لتقييم مطابقة العملية، واستقرار المنتج، وجوانب أخرى رئيسية للجودة. ستوفر النتائج المتحققة بيانات حيوية لاتخاذ قرارات مستنيرة بشأن التحقق وتسويق أقراص لوسابيل® 100 ملغ.

RESUME

L'industrie pharmaceutique accorde une grande importance à la qualité de ses produits, qui est maintenue par la validation. La validation est l'une des étapes importantes pour atteindre et maintenir la qualité du produit final. Si chaque étape du processus de production est validée, nous pouvons garantir que le produit final est de la meilleure qualité. L'objectif de ce travail est de réaliser une étude sur la validation prospective des comprimés de Losapil® 100 mg avant leur commercialisation. L'objectif principal est de démontrer que le procédé de fabrication est capable de fournir de manière reproductible des produits répondant aux exigences de qualité requises. Des tests seront effectués pour évaluer la conformité du procédé, la stabilité du produit, ainsi que d'autres aspects clés de la qualité. Les résultats obtenus fourniront des données essentielles pour prendre des décisions éclairées concernant la validation et la commercialisation des comprimés de Losapil® 100 mg.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry places great importance on the quality of its products, which is maintained through validation. Validation is one of the crucial steps to achieve and maintain the quality of the final product. If each step of the production process is validated, we can ensure that the final product is of the highest quality. The aim of this work is to conduct a study on the prospective validation of Losapil® 100 mg tablets before their commercialization. The main objective is to demonstrate that the manufacturing process is capable of consistently providing products that meet the required quality standards. Tests will be conducted to evaluate process compliance, product stability, and other key aspects of quality. The obtained results will provide essential data for making informed decisions regarding the validation and commercialization of Losapil® 100 mg tablets.

INTRODUCTION GENERALE

Le développement d'un médicament est un processus complexe et étendu, qui englobe plusieurs étapes, de la découverte de la molécule active aux essais en laboratoire, en passant par les études sur les animaux, les essais cliniques et les démarches réglementaires. Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité des médicaments une fois qu'ils sont sur le marché, les agences réglementaires imposent des exigences strictes, notamment des tests d'identité, de dosage, de qualité, de pureté et de stabilité du produit avant sa libération. Les fabricants de médicaments sont donc tenus de démontrer qu'ils maîtrisent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. C'est pourquoi la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé revêtent une grande importance.

Cependant, La validation représente l'expression complète d'une séquence d'activités visant à démontrer et à documenter qu'un médicament peut être fabriqué de manière fiable selon des procédés déterminés, avec une qualité appropriée à son utilisation prévue. Les contrôles en cours de procédé et les analyses de libération ne sont pas suffisants pour garantir cette qualité. Par conséquent, tous les facteurs susceptibles d'affecter la qualité du produit doivent être soigneusement conçus et démontrés comme étant efficaces. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être réalisée en utilisant des principes scientifiques pour établir la capacité du procédé et confirmer l'acceptabilité du médicament.

Le présent mémoire est structuré en trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à la partie bibliographie, comprenant une revue bibliographique sur les médicaments et les comprimés, suivie d'une synthèse bibliographique sur la validation des procédés. Le deuxième chapitre traite des matériels et méthodes utilisés dans cette étude. Il décrit le procédé de fabrication à valider pour les médicaments LOSAPIL® 100mg, ainsi que le matériel utilisé et des protocoles expérimentaux appliqués lors des différents contrôles. Les résultats obtenus seront également présentés dans ce chapitre. Le troisième chapitre est consacré aux résultats et à la discussion. Les résultats obtenus dans la deuxième partie seront analysés de manière systématique afin de mettre en évidence les paramètres importants validés.

Enfin, une conclusion générale permettra de présenter les principaux enseignements tirés de cette étude.

Chapitre I:

GENERALITES

I.1. MEDICAMENTS

I.1.1. Définition du médicament

- **Juridique :**

On entend par médicament toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Un médicament exerce une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

- **Pharmacologique :**

Un médicament est composé d'une substance active et de (substances inertes) Convenables à la voie d'administration à laquelle il est acquis, appelées excipients. La substance active présente une concentration indiquée appelée dosage. Il dispose des propriétés pharmacologiques qu'il entreprend sur une cible organique ou fonctionnelle dans lequel les révélations curatives ou thérapeutiques s'ensuivront [2].

I.1.2. Médicament princeps et génériques

I.1.2.1. Médicament princeps

Un médicament dit « princeps » ou spécialité de référence est le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques. Il est composé d'un ou plusieurs principes actifs ou « substances actives », responsable de son effet thérapeutique, et d'excipients [3].

I.1.2.2. Médicament générique

On appelle médicament générique tout médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament original qui n'est plus protégé par un brevet, qui est déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale (DCI) suivie ou non du nom du fabricant ou sous une dénomination spéciale.

Ce médicament générique est lui-même commercialisé sous sa DCI suivie ou non du nom du fabricant ou sous une dénomination spéciale [4].

I.1.3. Mise en forme du médicament

I.1.3.1. Principe actif

Le principe actif, ou substance active, est la molécule entrant dans la composition d'un médicament qui lui confère ses effets curatifs. Un médicament peut comporter un ou plusieurs principes actifs [5].

I.1.3.2. Excipient

Tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont généralement des excipients.

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit tel que la stabilité, le profil biopharmaceutique. L'aspect et l'acceptabilité pour le patient et facilité de fabrication [6].

Les excipients sont classés en plusieurs catégories à savoir :

- **Diluants**

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de PA est insuffisante pour faire un Cp de taille convenable.

- **Liants ou agglutinants**

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression.

- **Lubrifiants**

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des Cp :

- ✓ Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression, ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).
- ✓ Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent).
- ✓ Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifriction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux Cp [7].

I.1.4. Dénomination d'un médicament

Tout médicament est caractérisé par la désignation chimique de son principe actif, la Dénomination Chimique Internationale (D.C.I) est un ou divers noms de marque aussi appelés noms de fantaisie [8].

Le nom chimique est l'interprétation exacte de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas employé en pratique habituelle. La DCI est le nom abrégé de la molécule chimique. Elle est assignée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le nom de « spécialité » ou « nom de marque » est conféré à une molécule par le laboratoire qui le commercialise. Une semblable molécule active est fréquemment vendue par un grand nombre de laboratoires sous de nombreux noms de spécialités distinctes.

Le signe « ® » qui joint les noms de spécialités désigne « Registered » en anglais, c'est-à-dire Propriété commerciale [9].

I.1.5. Voies d'administration des médicaments

Il existe plusieurs voies d'administration mais, selon la voie utilisée, les PA n'ont pas le même devenir dans l'organisme et subissent des modifications métaboliques plus ou moins importantes, ce qui peut altérer leur activité pharmacologique, surtout en ce qui concerne le début, l'intensité et la durée de leur action [10].

La figure I.1 représente les différentes voies d'administration des médicaments :

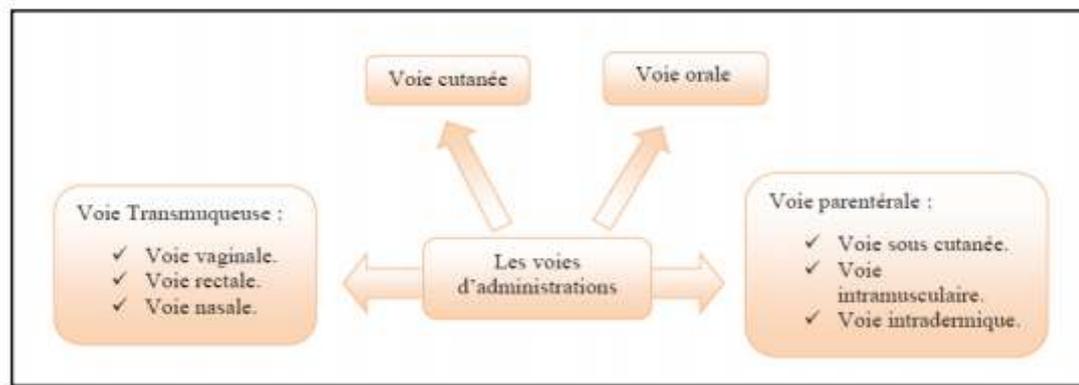


Figure I.1: Voies d'administration des médicaments

I.1.6. Les formes galéniques

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes [11] :

- Orales administrées par la bouche.
- Injectables administrées par injection.
- Dermiques appliquées sur la peau.
- Inhalées administrées par aérosols.
- Rectales introduites par le rectum.

I.1.6.1. Les formes orales

Les formes orales sont les plus utilisées, représentant 80 % des formes pharmaceutiques. Telles que les comprimés, les gélules et les formes liquides.

Notre étude est intéressée à la forme orale de type comprimé.

I.1.6.1.1. Les comprimés

Les comprimés ce sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale ou vaginale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrègés dans de l'eau avant administration[12].

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

- ✓ Les comprimés non enrobés.
- ✓ Les comprimés enrobés.
- ✓ Les comprimés effervescents.
- ✓ Les comprimés solubles.
- ✓ Les comprimés dispersibles.
- ✓ Les comprimés gastro-résistants.
- ✓ Les comprimés à libération modifiée.

I.1.7.Procédé de fabrication des formes pharmaceutiques sèches

I.1.7.1. Mélange des poudres

Le mélange est une opération fondamentale car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Cette opération consiste à mélanger le PA avec une partie des adjuvants pour avoir un mélange homogène [13].

I.1.7.2.La granulation

La granulation de particules implique d'augmenter leur taille afin de former des agglomérats. Les raisons traditionnelles de granuler un matériau comprennent l'amélioration des propriétés d'écoulement et de stockage, l'augmentation de la densité intrinsèque des particules, la réduction de la formation de poussières et la diminution de la ségrégation des matériaux. Grâce aux avancées réalisées dans la compréhension et le

contrôle des mécanismes de granulation, il est maintenant possible de produire des granules avec une distribution de taille cohérente et reproductible. Ces progrès ont été appliqués à de nombreux procédés de granulation industrielle, notamment dans les domaines pharmaceutique et des détergents, afin d'améliorer les performances des produits, tels que le contrôle de la vitesse de dissolution. Dans la suite, nous examinerons en détail les deux principales méthodes de granulation : la granulation en voie sèche et la granulation humide.

I.1.7.2.1. Granulation sèche

La granulation en voie sèche est généralement appliquée aux matériaux sensibles à la chaleur, ou pouvant réagir avec un liquide. Dans ce cas, la granulation est effectuée sans apport de liant sous forme de liquide de mouillage, ou avec l'aide d'un agent liant sec (amidon, gélatines, sucres, dérivés cellulosiques...). Ce procédé permet donc d'éviter l'étape de séchage. Il est mis en œuvre dans des presses à rouleaux. La poudre ou le mélange de poudres est alimenté via une trémie avec une vis sans fin entre deux rouleaux qui entraînent et compriment la poudre en réduisant le volume disponible et en exerçant une force déterminée sur le matériau. En général, des plaquettes ou des filières sont obtenues, qui sont ensuite concassées et tamisées. Dans certains secteurs industriels, cette dernière étape porte aussi le nom de granulation [14].

I.1.7.2.2. Granulation humide

Le mélange est additionné d'un liquide de mouillage (souvent de l'eau, seul ou additionnée d'un liant), le mouillage est assuré dans des mélangeur-malaxeur. La granulation qui suit est réalisée dans des granulateurs rotatifs ou oscillants, avec séchage en étuve ou dans des séchoirs à lit fluidisé. Les granulés sont ensuite tamisés, mélangés aux adjuvants avant de faire l'objet de la compression [15].

I.1.7.2.3. La compression

En général, le processus de mise en comprimé consiste à appliquer une pression sur un lit de poudre afin de le comprimer et de lui donner une forme compacte cohérente. Le processus le plus simple de mise en comprimé est la compression directe, où les médicaments et les excipients sont mélangés à sec avant d'être compactés. Pour que ce processus soit efficace, le mélange de poudres doit présenter certaines propriétés telles

qu'une grande fluidité, une faible tendance à la ségrégation et une grande capacité de compactage [16].

La taille des particules, la distribution des tailles, la forme des cristaux, la cristallinité, le polymorphisme et l'humidité des cristaux sont les éléments les plus courants qui peuvent modifier les propriétés de compression [17].

La figure I.2 représente la Presse à comprimé.



Figure I.2: Presse à comprimé

- **Les différentes étapes de la compression d'un comprimé**

Le cycle de compression d'une presse à comprimés rotative comprend les phases de pré-compression, de compression principale, de décompression et d'éjection.

- ✓ **Pré-compression** : La pré-compression est l'étape au cours de laquelle les comprimés sont partiellement formés et le rouleau de pré-compression est généralement plus petit que le rouleau de compression, de sorte que la force appliquée est plus faible au cours de la phase de pré-compression. L'efficacité optimale de la compression est obtenue sur une machine qui offre une compression en plusieurs étapes avec une pré-compression élevée et une force de compression principale souhaitable. Pour les produits qui subissent une rupture fragile, l'application de la pré-compression à une force plus élevée que la compression principale permet d'obtenir une plus grande dureté des comprimés. Des tailles similaires pour les rouleaux de compression principale et de pré-compression afin

d'appliquer des forces similaires sont signalées comme permettant une formation optimale des comprimés.

- ✓ **Compression principale** : Pendant la compression principale, l'énergie appliquée est transformée en formation de liaisons inter-particulaires. Lorsqu'une force est appliquée dans une matrice, les particules subissent d'abord un réarrangement pour former une structure moins poreuse à des forces très faibles. Ensuite, les particules atteignent un état où tout mouvement relatif ultérieur est impossible, et une augmentation de la force appliquée induit soit une fragmentation des particules, soit une déformation (ou les deux).

- ✓ **Décompression** : Lorsque la force appliquée est supprimée, un ensemble de contraintes à l'intérieur du comprimé est généré en raison de la reprise élastique. Le comprimé doit être suffisamment résistant mécaniquement pour supporter ces contraintes, sinon la structure du comprimé risque de se rompre. Si le degré et la vitesse de récupération élastique sont élevés, le comprimé peut se recouvrir ou se stratifier. Si le comprimé subit une rupture fragile pendant la décompression, le compact peut former des plans de rupture à la suite de la fracturation des surfaces. Les comprimés qui ne se coiffent pas ou ne se stratifient pas sont capables d'évacuer les contraintes par déformation plastique.

- ✓ **Éjection** : La dernière étape du cycle de compression est l'éjection de la matrice. La phase d'éjection nécessite également une force pour rompre l'adhérence entre la paroi de la matrice et la surface du comprimé, ainsi que d'autres forces nécessaires pour achever l'éjection du comprimé. La force nécessaire pour éjecter un comprimé implique le pic de force distinctif requis pour initier l'éjection, par la rupture de l'adhérence entre la paroi de la matrice et le comprimé. La deuxième étape implique la force nécessaire pour pousser le comprimé le long de la paroi de la matrice, et la dernière force est nécessaire pour l'éjection. On observe parfois des variations dans ce processus lorsque la lubrification est inadéquate et qu'un glissement se produit entre les comprimés et la paroi de la matrice, avec une formation et une rupture continues de l'adhérence entre le comprimé et la paroi de la matrice. Les lubrifiants minimisent les contraintes et réduisent donc la tendance des matériaux à se recouvrir ou à se stratifier[18].

I.1.7.4. Le pelliculage

Le liquide de pelliculage est destiné à être pulvérisé, pour recouvrir les noyaux, et sèche simultanément, afin de former le film. Ses composants principaux sont le solvant, aqueux ou organique, et l'agent filmogène, généralement un polymère ou mélange de polymères. En fonction de la solubilité des polymères dans le solvant, on parlera de solution ou de suspension de pelliculage. Afin d'améliorer la flexibilité et donc la résistance du film, un agent plastifiant est généralement nécessaire. Enfin, d'autres additifs peuvent être utilisés, tels que des colorants et opacifiants, des agents de lissage, des arômes et édulcorants, des surfactants ou des agents antioxydants et antimicrobiens [19].

La figure I.3 représente les composants d'une formule de pelliculage [20].

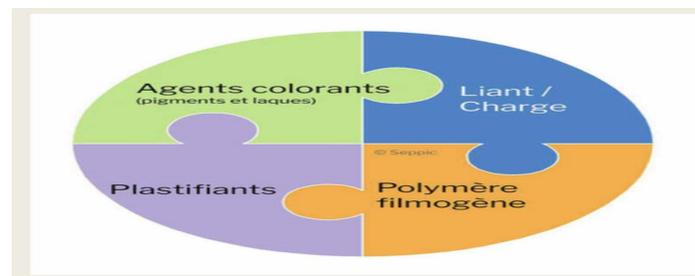


Figure I.3 : Composants d'une formule de pelliculage

Le pelliculage assure la stabilité des comprimés lors de leur manipulation et les empêche de se coller les uns aux autres. Le pelliculage améliore également la résistance mécanique de la forme pharmaceutique, la rend plus lisse et plus facile à avaler. Les entreprises pharmaceutiques peuvent imprimer leurs marques, symboles ou abréviations sur les comprimés et masquer une couleur ou une odeur désagréable. La libération de l'ingrédient actif peut même être contrôlée à l'aide d'enrobages. Les formes de dosage enrobées peuvent être spécifiques à un site. Le pelliculage empêche les médicaments sensibles à l'acide d'avoir un impact négatif sur l'intestin. La vitesse de libération du médicament dans le tractus gastro-intestinal (GIT) peut être contrôlée en contrôlant la vitesse de dissolution du comprimé[21].

La figure I.4 représente la turbine de pelliculage.



Figure I.4: Turbine de pelliculage

I.1.7.5. Conditionnement

Tous les médicaments doivent être protégés et "par conséquent, ils doivent être conditionnés dans des récipients conformes aux normes prescrites, notamment en ce qui concerne l'exclusion de l'humidité et de la lumière et la prévention de la lixiviation des substances extractibles dans le contenu et de l'interaction chimique avec le contenu. . . . Toutefois, les limites de l'acceptabilité à ces différents égards dépendent, au moins en partie, des variables climatiques. Les recommandations de la pharmacopée internationale ne peuvent être que consultatives ; des normes quantitatives précises devront être déterminées localement"[22].

Le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit en général. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

- ✓ Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement [23].
- ✓ Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [24].
- ✓ Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [25].

I.1.7.5.1. Les classes de conditionnement

Il y a deux classes de conditionnement : le conditionnement primaire, et le conditionnement secondaire

I.1.7.5.1.1. Conditionnement primaire

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule) [26].

I.1.7.5.1.2. Conditionnement secondaire

Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) [27].

I.2. La réglementation en vigueur

1.2.1. GMP Européenne

Les GMP européennes sont des normes de qualité définies par l'Union Européenne en vue de garantir une production et un contrôle cohérent des médicaments conformément aux normes de qualité applicables à l'usage auquel ils sont destinés. Par ailleurs, dans le cadre d'une exigence réglementaire et de qualité, les fabricants industriels sont dans l'obligation de se conformer aux exigences GMP, tant pour la fabrication des médicaments que pour l'utilisation de principes actifs fabriqués aussi selon les GMP.

Le guide des BPF est constitué de 9 chapitres généraux et de 20 Lignes Directrices particulières. Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et dans la Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation ».

I.2.1.1. Guide BPF - Chapitre 5 « Production » -

Dans ce chapitre, 4 recommandations font référence à la validation :

- « 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 ».

- « 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 ».
- « 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 ».
- « 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 recommandations concernent les différentes approches de la validation d'un procédé de fabrication devant se faire lors de tout changement apporté aux procédés de fabrication, paramètres opératoires de l'équipement, aux matériaux qui peuvent avoir une incidence sur la qualité du produit fini ou sur la reproductibilité du procédé, le but étant toujours d'obtenir un produit conforme aux spécifications préétablies[28].

I.2.1.2 Guide BPF - Chapitre 6 « Contrôle qualité » -

Dans ce chapitre, 5 recommandations font référence à la validation :

- L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.
- La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au « chapitre 4 ». Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :
 - i. Les spécifications ;
 - ii. Les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement

et la vérification ;

iii. Les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ;

iv. Une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ;

v. Les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse ;

vi. Les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose ;

vii. Les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.

- 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.
- Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux 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.
- 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 [28].

I.2.1.3. Ligne directrice 15 - « Qualification et Validation » -

La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments : « En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être

validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation ». La qualification représente « une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus ».

La ligne directrice 15 décrit également la documentation à fournir pour toute planification de validation, ainsi que les documents relatifs aux processus de validation, et donne des définitions sur les différentes approches de la validation (prospective, concomitante et rétrospective). Enfin, toute validation doit être effectuée sur des équipements qualifiés, avec des méthodes analytiques validées et un personnel formé. Une évaluation régulière de l'état de qualification et validation doit être effectuée pour vérifier leur bon fonctionnement.

- « Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation ».
- « La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective) ».
- « Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée ».
- « Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement » [28].

I.2.2. GMP Américaine

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

d'une manière générale à ceux décrits dans le guide européen. Ce guide ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé[29].

Plusieurs industries ont demandé à la FDA une directive spécifique pour connaître les obligations des industries pharmaceutiques pour assurer la conformité du médicament avec les exigences de la validation de procédé. La directive de 1987 discute des éléments de validation de procédé et des concepts que la FDA considère comme acceptables dans un programme de validation[30]. Depuis cette directive de 1987, la FDA a obtenu une expérience supplémentaire grâce à une surveillance réglementaire qui a permis de mettre à jour des recommandations concernant la validation [31]. Cette directive fournit des recommandations qui reflètent certains buts de l'initiative de la FDA, intitulée « Pharmaceutical cGMPS for the 21st Century – A Risk-Based Approach », particulièrement en ce qui concerne l'utilisation de nouvelles technologies dans la fabrication pharmaceutique, aussi bien que la mise en œuvre de la gestion des risques et des outils et concepts du système qualité[32].

Cette révision est basée sur une approche du « cycle de vie », qui se concentre scientifiquement sur des pratiques de conception, de qualification (robustesse) et de vérification du procédé. L'approche du cycle de vie construit la validation de procédé en trois étapes : la conception, la qualification et la vérification en continu du procédé.

Cette directive mise-à-jour précise la définition de la validation du procédé de fabrication comme étant la collection et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé jusqu'à l'étape de production, qui établit la preuve scientifique que le procédé est capable de délivrer des produits de qualité.

Elle insiste sur le fait que la validation de procédé est une démarche qui inclut le développement du produit et du procédé de fabrication. La qualité, la sécurité et l'efficacité doivent être conçues dans le produit étant donné que la qualité ne peut être assurée uniquement sur le contrôle du produit fini, chaque étape du procédé devant être contrôlée pour garantir les caractéristiques et les attributs qualité du produit[33].

La directive ne prône plus la fabrication de 3 lots de validation mais décrit plutôt la validation en 3 étapes[34], englobant tout le cycle de vie du produit :

- Étape 1 Conception du procédé: pour définir le procédé de routine selon l'expérience acquise pendant le développement et les changements d'échelle et établir une stratégie pour le contrôle du procédé.
- Étape 2 Validation du procédé: pour confirmer que le procédé est capable d'une fabrication de routine reproductible.
- Étape 3 Vérification continue du procédé: pour fournir l'assurance continue que le procédé est sous contrôle pendant la production de routine par des procédures qualité et une amélioration continue.

I.2.3. ICH

En 1990, les autorités de santé américaines, européennes et japonaises, ainsi que des laboratoires pharmaceutiques de ces 3 régions, créent ensemble l'ICH : un Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain.

L'objectif de cette organisation est de constituer un forum de discussions constructives entre plusieurs parties, afin de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial pour garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe possible en ressources. [35]

Via le travail de groupes d'experts, les « Expert Working Groups », l'objectif d'harmonisation repose sur l'établissement de directives, qui vont concerner 4 grands domaines :

- Q = Qualité

- S = Sécurité

- E = Efficacité

- M = Multidisciplinaires (où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans la rédaction de lignes directrices qui ne sont pas relatifs à une seule des catégories précédentes).

Pour la partie Qualité, les lignes directrices vont alors porter la référence suivante : « ICH Q » suivie du numéro de la directive. Il existe actuellement 12 lignes directrices ICH pour cette partie.

Dans le cadre d'une validation de procédé pharmaceutique d'une forme orale solide, plusieurs directives vont revêtir une importance particulière :

- ICH Q7 : « Good Manufacturing Practice », correspondant aux bonnes pratiques de fabrication des API, les matières donnant leurs effets aux médicaments.
- ICH Q8 : « Pharmaceutical Development », qui encadre le développement de produit fini. Cette directive apporte la notion de « Quality by Design », qui est présentée dans ces guides comme une approche systématique du développement d'un médicament, permettant d'optimiser la qualité des produits et de leurs procédés de fabrication, en se basant sur des connaissances scientifiques.
- ICH Q9: « Quality Risk Management ». Le management du risqué qualité requiert l'évaluation du risque basée sur une étude scientifique, documentée, pluridisciplinaire, et dont l'objectif terminal est la sécurité du patient. Chaque risque doit être évalué selon 3 paramètres : détectabilité, gravité et occurrence. Des actions de minimisation du risque doivent être entreprises afin de limiter le risque pour le patient.

La figure I.5 résume le management du risque.

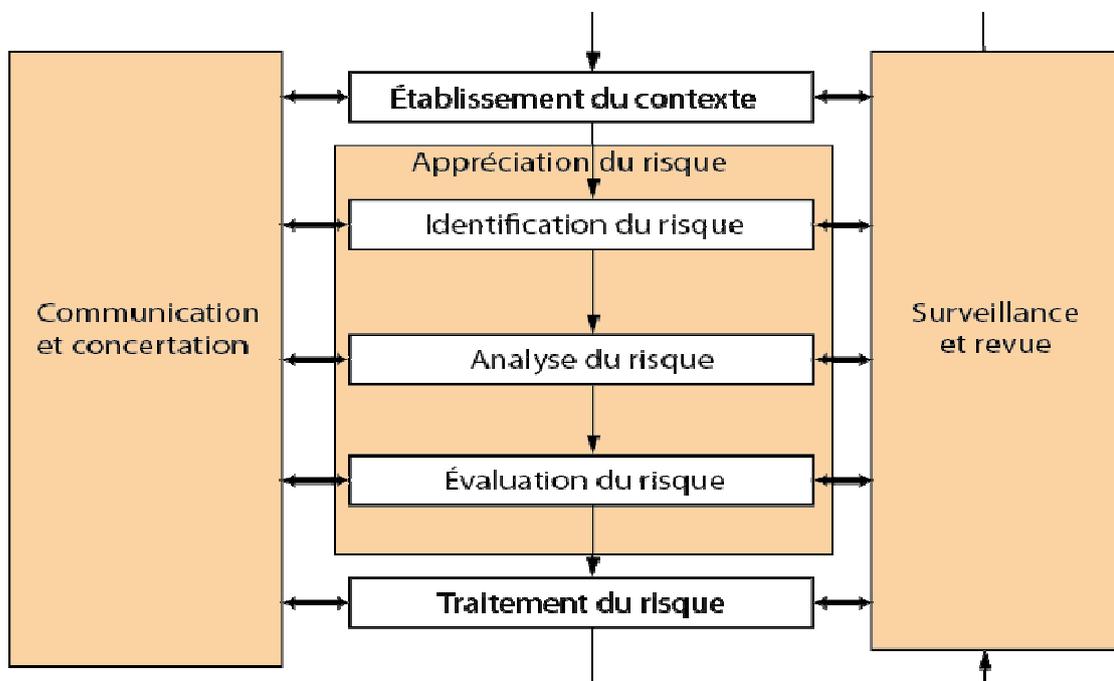


Figure I.5 : Processus global d'appréciation et de traitement des risques
(Tiré de la norme ISO 31000 :2009)

ICH Q10 : « Pharmaceutical Quality System », qui décrit un modèle de système qualité pharmaceutique à appliquer à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Cette ligne directrice s'intéresse notamment aux responsabilités de la direction dans une politique de qualité pour le site pharmaceutique, mais également à l'amélioration continue : du process et du produit, mais aussi du système qualité. Contrairement aux BPF, cette directive concerne le produit au moment de la fabrication mais aussi au moment de son développement.

Les lignes directrices de l'ICH sont intéressantes pour les industries pharmaceutiques françaises, car la partie 3 des BPF reprend les textes de l'ICH Q9 (management du risque), de l'ICH Q10 (Système qualité pharmaceutique) et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

I.2.4. Notion de qualité

La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables dans ses spécifications :

- Qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire ;
- Qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- Qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité[36].

I.2.5. Assurance qualité

C'est un système intégré d'activités comportant la planification, le contrôle qualité, l'évaluation de la qualité, l'établissement des rapports et l'amélioration de la qualité pour s'assurer qu'un produit ou un service répond à des normes de qualités définies avec un niveau de confiance déclaré [37].

I.3. La Validation d'un procédé de fabrication

I.3.1. Historique de la validation

La validation est devenue une pratique courante dans l'industrie pharmaceutique et d'autres industries réglementées depuis les années 1960. Au cours de cette période, les organismes de réglementation ont commencé à exiger des preuves documentées de la qualité et de la sécurité des produits.

Dans les années 1970, la validation s'est étendue à d'autres industries, notamment l'industrie alimentaire et celle des dispositifs médicaux.

Dans les années 1980, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a publié des directives sur la validation des processus de fabrication pharmaceutique, qui sont devenues un standard pour l'industrie. Ces directives ont établi des principes de base pour la validation des processus et des méthodes de test, ainsi que pour l'évaluation des équipements et des systèmes informatiques[38].

Au cours des années 1990 et 2000, la validation a continué d'évoluer pour devenir plus axée sur les risques et pour inclure des outils de statistiques et d'analyse des données. De plus, la validation est devenue de plus en plus automatisée avec l'utilisation de systèmes informatiques sophistiqués pour gérer les données de validation.

En 2010, la validation est devenue un processus essentiel pour toutes les industries réglementées, de l'industrie pharmaceutique à l'industrie alimentaire, en passant par l'industrie des dispositifs médicaux et bien d'autres. La validation continue d'évoluer pour répondre aux exigences réglementaires en constante évolution et aux avancées technologiques[39].

I.3.2 Qu'est-ce que la validation ?

Selon la définition donnée par l'ANSM, « La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies »[40].

Plus précisément, La validation est l'évaluation des processus, des produits ou des méthodes d'analyse afin de garantir la conformité avec les exigences du produit ou de la méthode. Pour satisfaire à ces exigences, les laboratoires d'analyse doivent disposer d'instruments (matériel et microprogrammes), de matériel informatique et de logiciels fonctionnant correctement et bien documentés, ainsi que de méthodes d'analyse validées[41].

En d'autres termes, La validation consiste à obtenir des preuves documentées qui garantissent un haut degré d'assurance quant à la capacité d'un processus particulier à produire de manière constante un produit répondant aux spécifications et aux attributs de qualité prédéterminés[42].

I.3.3 Intérêt de la validation

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

Les autorités réglementaires exigent que le médicament soit testé afin de prouver qu'il répond aux critères de qualité, sécurité et efficacité avant sa mise sur le marché, c'est pour cela que les fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de fabrication[43].

Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, qui, lorsqu'elle est bien conduite, présente de nombreux avantages pour le fabricant, notamment :

- Cohérence des résultats.
- Réduction des rejets et des reprises.
- Réduction du coût des services publics.
- Évitement des dépenses d'investissement
- Moins de plaintes concernant des défaillances liées au processus.
- Réduction des tests des processus et des produits finis.
- Enquêtes plus rapides et plus précises sur les déviations processus.
- Démarrage plus rapide et plus fiable des nouveaux équipements.
- Échelle plus facile du travail de développement.

- Entretien plus facile de l'équipement.
- Sensibilisation accrue des employés aux processus.
- Automatisation plus rapide[44].

I.3.4. Types de validation

I.3.4.1. Validation prospective

L'objectif principal de la validation prospective est de démontrer que le processus de production sera conforme au protocole de validation préparé pour les essais de production pilote, avant la distribution et la vente du produit. La validation prospective implique l'exécution du protocole de validation avant que le processus ne soit utilisé à des fins commerciales. Pour ce faire, il est essentiel de décomposer le processus de production en étapes individuelles et d'identifier les paramètres critiques qui peuvent affecter la qualité du produit final. Des expériences rigoureuses doivent être planifiées et documentées de manière exhaustive dans un protocole autorisé pour déterminer la criticité de ces facteurs. La validation prospective est donc une étape cruciale dans le développement de tout produit, car elle garantit que le processus de production est fiable et conforme aux normes de qualité et de sécurité requises[45].

I.3.4.2. Validation rétrospective

La validation rétrospective consiste à fournir une preuve archivée établissant que le processus fonctionne comme prévu en évaluant et en examinant les informations enregistrées à travers l'étude des informations enregistrées et des tests. L'approbation de l'examen est choisie pour les produits acceptés dont les mesures de fabrication sont stables et basées sur des critères financiers et de limites d'actifs. Les raisons de cette approbation sont exprimées dans le CFR, qui stipule que les déterminations substantielles pour ces qualités seront prévisibles en utilisant des données antérieures et des stratégies factuelles appropriées. La validation rétrospective diffère de la validation prospective car elle est effectuée après la production et la distribution du produit, utilisant des données antérieures pour évaluer la conformité aux spécifications et aux critères de qualité prédéterminés[46].

I.3.4.3. Validation simultanée

Un processus dans lequel les lots de production actuels sont utilisés pour contrôler les paramètres de traitement. Elle porte sur le lot étudié et offre une assurance limitée quant à la constance de la qualité d'un lot à l'autre[47].

La validation simultanée peut constituer une approche pratique dans certaines circonstances.

Il peut s'agir, par exemple, des cas suivants :

- Un processus validé précédemment est transféré à un fabricant sous contrat tiers ou à un autre site.
- Le produit est une concentration différente d'un produit précédemment validé avec le même ratio d'ingrédients actifs/inactifs.
- Le nombre de lots évalués dans le cadre de la validation rétrospective n'était pas suffisant pour obtenir un degré élevé d'assurance démontrant que le processus est entièrement maîtrisé.
- Le nombre de lots produits est limité.
- Processus dont le volume de production par lot et la demande du marché sont faibles.
- Processus de fabrication d'un médicament nécessaire en urgence en raison d'une pénurie ou d'une absence d'approvisionnement.
- Dans tous les cas susmentionnés, la validation simultanée est valable, sous réserve que les conditions suivantes soient remplies.
- Protocole pré-approuvé pour la validation simultanée et rationnelle.
- Un écart doit être soulevé avec une justification et doit être approuvé par le directeur de l'usine/le responsable du processus/le responsable du système de gestion de la qualité.
- Le comportement et l'historique du produit sont examinés sur la base des lots de développement/de mise à l'échelle/de test.
- Une procédure détaillée est prévue pour la manipulation du produit commercialisé en cas d'effets indésirables observés au cours du processus de validation concomitante.
- Les lots de validation concomitante doivent être compilés dans un rapport et approuvés par toutes les disciplines clés [48].

I.3.4.4. La revalidation

Une revalidation est requise pour tout changement susceptible d'affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé.

- La revalidation est divisée en 2 catégories :

I.3.4.4.1. Revalidation après introduction d'un changement

« Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ou l'équipement, conformément aux procédures de maîtrise des changements, ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit ».

I.3.4.4.2. La revalidation périodique

« Une revalidation périodique offre l'opportunité de vérifier que les systèmes opèrent toujours tels que validés à l'origine et qu'aucun changement fortuit n'ait affecté le procédé, le système, l'équipement ou le résultat final »[49].

I.3.5. Autres types de validation

Il existe d'autres types de validation tel que :

I.3.5.1 La validation des méthodes analytiques

C'est l'évaluation d'attributs de qualité du produit par des essais, pour démontrer que la fiabilité est maintenue tout au long du cycle de vie du produit et que la précision, l'exactitude, le dosage, la pureté et les spécifications n'ont pas été modifiés.

Ces critères analytiques doivent être validés avant le commencement de tout programme de validation[50].

I.3.5.2. La validation de procédé de nettoyage

Le nettoyage des équipements fait partie du procédé pharmaceutique. La conception des équipements de production doit permettre un nettoyage et une inspection visuelle facile.

Afin que la qualité des produits fabriqués sur un équipement soit conforme aux spécifications, l'efficacité des procédés de nettoyage doit être démontrée scientifiquement

et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées, spécifiques ou non spécifiques.

La validation des procédés de nettoyage des équipements dédiés n'est généralement pas nécessaire pour la recherche des résidus de principes actifs. Les locaux de production (cloisons, sols, plafonds, ...) ne font pas l'objet de validation du nettoyage dans la mesure où le risque de contamination des produits fabriqués par les résidus potentiels subsistant sur ces composants est considéré comme nul [51].

I.3.5.3. La validation des équipements (Qualification)

Avant de débiter l'exercice de validation, une qualification appropriée des équipements critiques, des installations, des utilités et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. Selon les BPF, La qualification est « l'action de fournir et documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus. La qualification fait partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation d'un procédé de production ».

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

Les concepts de qualification et de validation représentent des piliers de l'assurance qualité. Ce sont des exigences réglementaires. L'intérêt de qualifier des équipements ou de valider des procédés est de mener une étude technique qui permet d'améliorer la connaissance des équipements ou du procédé par les utilisateurs mais aussi d'avoir la certitude d'une maîtrise des équipements ou du procédé en fonctionnement de routine et en cas de dérive. La qualification permet d'avoir une meilleure vision sur la maintenance préventive future de l'équipement et surtout de prévoir et de réduire au maximum les surcoûts liés aux événements imprévisibles (pannes, rejets, retraitements, tests répétitifs...).

Ces études ont pour but de démontrer que les équipements peuvent fonctionner avec constance dans les limites et tolérances établies. Cette qualification porte sur les

caractéristiques techniques de l'équipement et sur l'installation et le fonctionnement de toutes les pièces principales servant à la fabrication de lots de produits [52].

La figure I.6 représente La qualification qui suit un ordre logique d'opérations successives[53] :

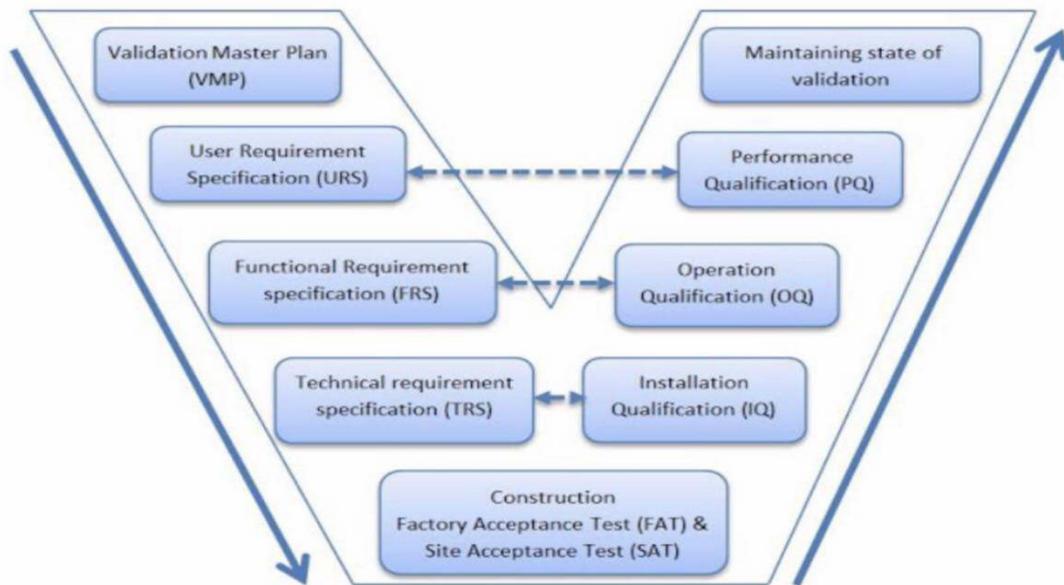


Figure I.6 : Modèle en V de la qualification

➤ La qualification à la conception (QC)

Elle consiste en la vérification documentée que la conception proposée des équipements, installations et systèmes correspond aux usages auxquels ils sont destinés. C'est la première étape de la qualification.

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

➤ La qualification à l'installation (QI)

Étape qui consiste à vérifier que l'équipement a été correctement installé et que tous les éléments électriques et mécaniques censés être fournis l'ont été. Cette étape sera effectuée par les services Engineering et Production.

➤ La vérification métrologique (VM)

Elle comporte l'étalonnage des appareils et les rendus de conclusions sur la conformité des tests par rapport aux critères d'acceptation.

➤ La qualification opérationnelle (QO)

C'est la preuve documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont capables d'un fonctionnement conforme répété dans les limites déterminées par le cahier des charges et les spécifications du produit. Il s'agit d'une vérification dynamique du fonctionnement mais en mode hors production. Elle doit succéder à la qualification d'installation.

C'est une réalisation d'essais dynamiques à vide (ou sur Placebo) de chaque fonction critique de l'équipement. C'est au cours de cette phase que l'étalonnage des équipements sera réalisé.

➤ La qualification de performance (QP)

Il s'agit de la dernière étape de qualification, c'est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, permettent d'obtenir de façon reproductible un produit conforme aux spécifications prévues. Elle va simuler les conditions réelles de production, en utilisant le produit et non le placebo.

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

➤ Requalification périodique (QR)

Une fois les étapes initiales QI-QO-QP terminées, l'installation est déclarée «qualifiée», et utilisable par la production. Un plan de maintenance de l'équipement est mis en place; un programme de suivi périodique doit être rédigé et approuvé.

I.3.6. Documents supports

I.3.6.1. Plan maître de validation

Le document du PIC/S PI 006-3 (Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme, 2007) définit le VMP comme « Un document fournissant des informations sur le programme de validation de la compagnie. Il doit définir des détails et le temps pour le

programme de validation à mettre en place. Les responsabilités relatives au plan doivent être définies. »[54].

Le guide européen des GMP, déclare sur le VMP :« Toute activité de validation devrait être planifiée. Les éléments clé d'un programme de validation devraient être clairement définis et documentés dans un Plan Maître de Validation (VMP) ou des documents équivalents. Le VMP devrait être un document résumé qui est bref, concis et clair. »[55].

I.3.6.2. Protocole de validation

L'objectif d'un protocole est de contrôler la direction de l'étude et de fournir une ligne directrice à cette étude.

Un protocole doit être rédigé, décrivant ce qui doit être accompli. Il doit spécifier les données à collecter et leur traitement pour les rendre pertinentes. Les critères d'acceptation doivent être décrits. En résumé, le protocole devrait :

- détailler les sujets soumis à la validation ;
- fournir un objectif et une vue d'ensemble sur ce qui doit être fait et pourquoi ;
- donner le nombre de lots conformes à fabriquer ;
- fournir les équipements à utiliser ;
- détailler les paramètres critiques du procédé, les critères d'acceptation, les points d'échantillonnage et les méthodes d'analyses à utiliser [56].

I.3.6.3. Rapport de validation

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation Ce document permet de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les résultats et commentaires obtenus concernant la fabrication proprement dite, les In-Process Controls (IPC), les tests réalisés sur le produit fini Pour une meilleure compréhension, les différentes données pourront être présentées sous formes de graphiques ou encore de tableaux Ces résultats sont ensuite évalués et analysés en les comparant aux limites et critères d'acceptation définis dans le protocole.

Le rapport doit également comporter toutes les modifications et les déviations rencontrées durant la réalisation des lots de validation, incluant leurs investigations, leur conclusion et les actions correctives et préventives prises. Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées au rapport. Les dossiers de lots pourront également être

joint à ce rapport. Enfin, une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation sera rédigée. Elle prendra en compte tous les résultats et constatations précédemment évalués[57].

1.3.7. Contrôle qualité des médicaments

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [58].

Le laboratoire de contrôle qualité concerne, l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse ainsi que l'organisation des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont été bien effectués, et que les matières premières, les articles de conditionnement, les produits finis ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [59].

Le contrôle qualité se base sur des tests de contrôles obligatoires dans les laboratoires qui répondant aux bonnes pratiques de laboratoires [60].

Il vise à vérifier, mesurer le degré de conformité des caractéristiques d'un produit aux spécifications préétablies, ainsi l'acceptation ou le refus des produits [61].

Les contrôles se font :

- En amont de la production : les matières premières.
- Au cours de fabrication : étapes intermédiaires.
- En fin de fabrication : sur produit fini, ainsi que les articles de conditionnement.

Pour que le contrôle puisse être exercé efficacement il faut que la conjugaison de laboratoire soit bien équipée, aminée par des pharmaciens analystes dans au moins deux département de base :

- Département des essais physico-chimique.
- Département des essais microbiologiques.

I.3.7.1. Contrôle Physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques [62].

Et consiste à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...), identifier et doser le ou les principes actifs, déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, ...) [63].

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) [64].

I.3.7.2. Contrôle Microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement.

Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée [65].

Chapitre II :

MATERIELS ET METHODES

L'objectif de cette partie est de détailler les différentes étapes du procédé de fabrication du comprimé pelliculé LOSAPIL 100 mg. Nous mettrons en évidence les contrôles spécifiques réalisés à chaque étape, ainsi que les prélèvements effectués pour les tests de conformité.

II.1.Présentation de l'entreprise EL-KENDI

ELKENDI est une entreprise pharmaceutique Algérienne qui fait partie du groupe MS Pharma de production de médicaments.

MS Pharma est une société pharmaceutique multinationale spécialisée dans la production et la distribution de médicaments génériques et spécialisés, elle regroupe plusieurs entreprises pharmaceutiques situées dans plusieurs pays du moyen orient et la région nord-africaine, à travers sa filiale EL KENDI situé en Algérie, MS Pharma est le leader du médicament générique

Le laboratoire pharmaceutique emploie plus de 1100 employés. La production est assurée dans deux usines mitoyennes situées au niveau de la zone industrielle de Sidi Abdallah (Zeralda), dirigée par de jeunes managers dont la moyenne d'âge ne dépasse pas la quarantaine. ELKENDI a consenti en Algérie l'un des plus grands investissements industriels dans le domaine pharmaceutique, d'un montant global de 100 millions de dollars avec les nouveaux projets en cours.

La fabrication des produits d'EL-KENDI est effectuée selon les normes internationales, dans des installations dont les plans sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration).

Toutes les formes usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, gélules, sachets), liquides, crèmes et gels. Les formes injectables dont le projet est à un stade avancé sur le plan de la conception, constitueront un motif de fierté supplémentaire, puisqu'il est prévu de fabriquer, entre autres, des produits d'oncologie et des médicaments bio-similaires.

EL- KENDI est actuellement dans le top 3 des laboratoires pharmaceutiques algériens, et premier laboratoire de génériques en Algérie. Elle a récemment intégré le groupe

pharmaceutique régional MS PHARMA, qui est une plateforme lui permettant un accès rapide aux marchés voisins, comme le Maroc, la Tunisie et les pays africains francophones.[66]

II.2. Généralité sur Losapil® 100 mg comprimé pelliculé

II.2.1. Forme et présentation[67]

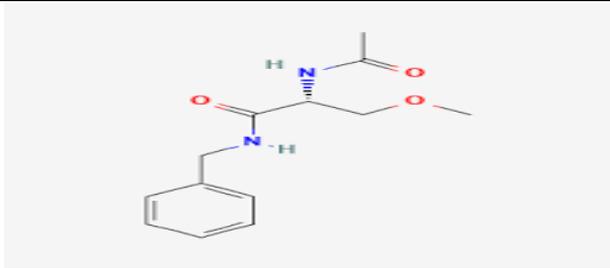
Losapil®100 mg est présenté sous forme d'un comprimé pelliculé rond, jaune, et concave. Il est conditionné dans une boîte de 60 comprimés avec 6 blisters chaque blister contient 10 comprimés.

Losapil® contient du Lacosamide. Ce produit fait partie d'un groupe de médicaments appelés « médicament antiépileptique ». Ces médicaments sont utilisés pour traités l'épilepsie.

II.2.2. Présentation de Lacosamide [68]

Le tableau II.1 regroupe L'ensemble des propriétés physico-chimique de PA Lacosamide :

Tableau II.1 : Propriétés physico-chimique de PA Lacosamide

Nomenclature chimique	(R)-2-acétamido-N-benzyl-3-méthoxy propionamide
Formule chimique	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃
Formule développée	
Masse molaire	250.293 g/mol
Aspect	Poudre Blanche ou presque blanche ou jaune clair.
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, librement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'heptane.

II.2.3 Présentation des excipients

Le tableau II.2 regroupe tous les excipients rentrant dans la formulation du produit :

Tableau II.2 : les excipients rentrant dans la formulation du produit Losapil® 100mg.

Composant	Rôle
Microcristalline cellulose	Diluant
Hydroxy propyl cellulose	Lubrifiant
Crospovidone	Désintégrant
Colloidal Silicone Dioxyde	Désintégrant
Stéarate de Magnésium	Lubrifiant
Opadry	Agent de pelliculage
Eau purifiée	Solvant
Oxyde de fer jaune	Colorant

II.2.4. Mode d'action [68]

Le lacosamide est un acide aminé fonctionnalisé.

Le mécanisme d'action précis grâce auquel le lacosamide exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

Des études électrophysiologiques in vitro ont montré que le lacosamide favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

II.3. procédé de fabrication du losapil® 100mg

II.3.1 Description du procédé de fabrication

Le processus de fabrication des comprimés comprend plusieurs étapes clés. Tout d'abord, les MP rentrant dans la composition de ce produit soient contrôlés et sont conformes aux exigences de la pharmacopée européenne. Une fois les MP sont soigneusement pesée et

mélangée, la poudre obtenue est ensuite granulée et séchée, le granulé préparé est introduit dans un mélangeur granulateur sous vide, en même temps que la solution de mouillage. Le mélangeur est programmé pour une durée spécifique, pendant laquelle les pales brassent le mélange et la solution de mouillage est ajoutée. Ensuite, les couteaux sont activés pour une minute supplémentaire de granulation. Pendant ce temps, le système d'aspiration du sécheur à lit d'air fluidisé est démarré, et le sécheur est préchauffé.

En ce qui concerne la compression, le mélange final est transféré dans la salle de compression, où son poids est vérifié. Avant de régler la machine de compression, il est important de vérifier le fonctionnement du détecteur de métaux. Les comprimés doivent respecter certaines caractéristiques, être ronds, blancs, concave, sans défauts visuels, et répondre à des critères de masse, de dureté, d'épaisseur et de désagrégation. Une fois les réglages effectués, l'autorisation de démarrage est obtenue et la compression débute. Des contrôles sont effectués tout au long du processus, et les comprimés sont collectés, étiquetés et pesés. Des prélèvements sont également effectués pour des analyses de qualité.

Enfin, le pelliculage des comprimés se fait en transférant les comprimés nus dans la salle de pelliculage. Les comprimés sont introduits dans une machine de pelliculage spécifique, avec des paramètres précis tels que la pression d'atomisation, le débit de pulvérisation, la vitesse de la turbine et les températures. Les comprimés pelliculés doivent avoir un aspect rond, être de couleur blanche et sans défauts. Des échantillons sont prélevés pour vérifier la masse moyenne, et les comprimés pelliculés sont emballés et étiquetés pour le stockage.

Le tableau II.3 résume toutes les étapes de procédé de fabrication du Losapil[®] 100 mg :

Personnels	Logigramme	Documents
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de pesée -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Protocole de pesée -Fiches techniques des matières premières
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de tamisage -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Protocole de tamisage -Fiches techniques des tamis
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de granulation -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Protocole de granulation -Fiches techniques des MP
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de mélange -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Plan de calibrage -Procédures de calibrage
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de mélange -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Protocole de mélange -Fiches techniques des MP
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de compression -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Formulaire de compression -Fiches techniques des MP
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de pelliculage -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Formulaire de pelliculage -Protocole de pelliculage
<ul style="list-style-type: none"> -Opérateurs de conditionnement -Techniciens de laboratoire -Superviseurs de production 		<ul style="list-style-type: none"> -Bon de conditionnement -Fiche de spécifications d'emballage

II.4. Méthode de contrôle

II.4.1. Contrôles effectués au local d'IPC

- Contrôle d'aspect

Ce contrôle consiste à évaluer visuellement l'aspect de 20 comprimés qui doivent être ronds de couleur jaune et concave, sans défauts visuels, sans collage et sans décallotage.

- Contrôle de la masse moyenne

Ce contrôle consiste à peser 20 comprimés et déterminer leur masses moyennes.

- Uniformité de masse

Ce teste consiste à peser 20 comprimés individuellement.

- Dureté

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un Duromètre constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. Ce teste est réaliser sur un échantillon de 10 comprimés. On note ensuite la force exprimée en Newton nécessaire pour briser un comprimé.

La figure II.1 représente un Duromètre :



Figure II.1 : Duromètre

- **Épaisseur**

Ce teste consiste a déterminer l'épaisseur des comprimés par mm. Il est réalisé à l'aide d'un pied à coulisse.

La figure II.2 représente un pied à coulisse.



Figure II.2: Pied à coulisse

- **Désagrégation**

Cet essai est destiné à déterminer la durée nécessaire des comprimés à se désagréger, dans l'eau à 37 °C. Il est réalisé à l'aide d'un délitest à six tubes.

Les 6 tubes sont placés ensuite dans la vase cylindrique.

Le teste est satisfaisant si tous les comprimés se désagrègent au bout de 10 minutes.

- **Friabilité**

Ce teste est réalisé sur un échantillon de vingt-sept comprimé pesés exactement avant et après l'essaie. Il permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante. La perte on masse doit être $\leq 1,0 \%$.

II.4.2. Contrôles effectués au LQC[69]

II.4.2.1. Matériel

Tableau II.4 regroupe le matériel utilisé dans LQC

Matières premières et réactifs	Appareillages et équipements	Verreries et autres
Lacosamide	Hotte à flux laminaire	Fioles jaugées : 250ml,

Acétonitrile, grade HPLC Eau purifiée Acide Méthanesulfonique Acide Chlorhydrique (37 %). Acide Trifluoroacétique	Balance analytique Sonicateur HPLC Appareil de dissolution (Appareil 2)	20ml, Pipettes graduées: 10ml Béchers Papier filtre 0.45 um Pro-pipette Vials Eprouvettes graduées en verre: 1000ml
---	--	---

II.4.2.2. Méthode

II.4.2.2.1. Mélange

II.4.2.2.1.1. Dosage

- **Conditions chromatographiques**

- ✓ Colonne : ZOBAX Eclipse XDB-C8 5150×4,6) mm, 5um .
- ✓ Débit : 2.0 mL/min.
- ✓ Détection Spectrophotomètre à 215 nm.
- ✓ Injection : 5µL.
- ✓ Temps d'exécution 2,5 min.
- ✓ Température : 35°C.
- ✓ Diluant : Acétonitrile ; eau purifiée).

- **Préparation de la phase mobile**

Dans un flacon de phase mobile pour HPLC on a mélangé 130ml d'Acétonitrile,

0.75ml d'Acide Méthanesulfonique, et 870 ml d'eau purifiée. Ensuite, on a filtré et dégazé le mélange à l'aide d'un papier filtre de 0,45µm.

- **Préparation de diluant**

Dans un flacon de 1000ml on a mélangé 130ml d'Acétonitrile, avec 870 d'eau purifiée.

- **Préparation de standard**

On a pesé avec précision 20 mg de Lacosamide AWS et le mettre dans une fiole volumétrique de 20,0ml. Ensuite on a ajouté le diluant jusqu'au trait de jauge. , enfin on a filtré à travers un filtre en nylon de 0,45µm afin d'éliminer les particules indésirables et d'obtenir une solution claire.

- **Préparation de l'échantillon**

On a effectué 10 prélèvements de 10 échantillons à 3 niveaux différents du mélangeur (haut, milieu et bas) pour un lot de validation.

On a pesé 120 mg du mélange dans une fiole jaugée de 100 ml, puis on ajouté 40 ml de diluant et agité vigoureusement pour le dissoudre complètement. Après la dissolution des comprimés, on a soumis le mélange à des ultrasons pendant 10 minutes, suivies d'une période de repos de 30 minutes. Ensuite, on a complété la fiole jusqu'au trait de jauge avec le diluant (cette opération a été répétée 10 fois).

Dans une autre fiole jaugée de 100 ml, on a prélevé 5 ml de la solution préparée précédemment, puis complété jusqu'au trait de jauge avec le diluant.

Ensuite, on a utilisé une seringue pour filtrer la solution préparée à travers un filtre de 0,45µm, préalablement placé dans des flacons appropriés pour les systèmes HPLC. On a appliqué une pression régulée pour faciliter le passage de la solution à travers le filtre.

Pour l'analyse chromatographique, on a injecté environ 5µl de solution standard, puis de la solution d'échantillons dans le chromatographe et enregistré les chromatogrammes obtenus.

II.4.2.2.2. Compression

II.4.2.2.2.1.Dosage

- **Préparation de la phase mobile**

Dans un flacon de phase mobile pour HPLC on a mélangé 130 ml d'Acétonitrile,

0.75ml d'Acide Méthanesulfonique, et 870 ml d'eau purifiée. Ensuite, on a filtré et dégazé le mélange à l'aide d'un papier filtre de 0,45 μ m.

- **Préparation de diluant**

Dans un flacon de 1000ml on a mélangé 130ml d'Acétonitrile, avec 870 d'eau purifiée.

- **Préparation de standard**

On a pesé avec précision 20 mg de Lacosamide AWS et le mettre dans une fiole volumétrique de 20,0 ml. Ensuite on a ajouté le diluant jusqu'au trait de jauge. , enfin on a filtré à travers un filtre en nylon de 0,45 μ m afin d'éliminer les particules indésirables et d'obtenir une solution claire.

- **Préparation de l'échantillon**

Pour 1 lot de Losapil @100mg on a pris 3 échantillons de 3 prélèvements différents (début, milieu, et fin de compression)

On a pesé 5 comprimés équivalent de 500 mg dans une fiole jaugée de 250ml, ensuite on a ajouté 150 ml de diluant et agiter vigoureusement pour désintégrer totalement. Après la désintégration des comprimés on a soniqué pendant 10minutes et laisser reposer pendant 30min, puis on a complété jusqu'au trait de jauge avec le diluant.(cette opération a été répéter dans 8 fioles).

Dans une autre fiole jaugée de 20 ml, on a prélevé 10ml de la solution précédente, puis compléter avec le diluant jusqu'au trait de jauge.

La figure II.3 représente les 9 préparations de l'échantillon et leur dilutions :



Figure II.3: Préparations des échantillons

Ensuite, On a utilisé une seringue pour faire passer la solution préparée à travers un filtre de $0,45\mu\text{m}$, qui est préalablement placé dans les flacons appropriés correspondant aux systèmes HPLC. On a appliqué une pression régulée pour faciliter le passage de la solution à travers le filtre. Cette filtration permet de retenir les particules indésirables de taille supérieure à $0,45\mu\text{m}$, assurant ainsi la propreté de la solution avant son injection dans les systèmes HPLC.

En vue de l'analyse chromatographique, on a injecté environ $5\mu\text{l}$ de solution standard puis de la solution d'échantillons dans le chromatographe et enregistrer les chromatogrammes obtenue.

II.4.2.2.1.Dissolution

- **Conditions chromatographiques**
 - ✓ Colonne : BDS HEPERSIL C18 ($50 \times 4,6$) mm, $3\mu\text{m}$ ou équivalent.
 - ✓ Débit $1.0\text{mL}/\text{min}$. Détection Spectrophotomètre à 215 nm .
 - ✓ Injection $2\mu\text{L}$.
 - ✓ Temps d'exécution $2,5\text{ min}$.
 - ✓ Température : 35°C .
 - ✓ Diluant : milieu de dissolution.

- **Conditions de dissolution**

- ✓ Volume : 900mL de milieu.
- ✓ RPM : 50.
- ✓ Durée : 30 min.
- ✓ Appareil : Palette.
- ✓ Température : $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

- **Préparation de la phase mobile pour HPLC**

Pour préparer la phase mobile pour HPLC, on a mélangé 1 ml d'acide Trifluoroacétique, 300ml d'Acétonitrile et 700ml d'eau purifiée dans un flacon destiné à cet usage. Ensuite, on a filtré le mélange à l'aide d'un filtre à vide de $0,45\mu\text{m}$ pour éliminer les particules indésirables et obtenir une phase mobile claire et propre pour une utilisation en chromatographie HPLC.

- **Préparation de milieu de dissolution**

Pour préparer le milieu de dissolution avec une concentration d'HCl de 10,3g/L dans 6 litres d'eau, on a eu besoin de 51,48mL d'Acide Chlorhydrique.

Les étapes de préparation :

- ✓ On a mesuré avec précision 51,48mL d'acide chlorhydrique.
- ✓ On a ajouté cette quantité d'acide chlorhydrique à une quantité appropriée d'eau purifiée dans un récipient propre.
- ✓ On a mélangé soigneusement pour assurer une dissolution complète de l'acide dans l'eau.

Cela nous a permis de préparer le milieu de dissolution avec la concentration d'HCl spécifiée pour 6 récipients de dissolution, chacun contenant 900mL.

- **Préparation de l'échantillon standard de travail**

On a commencé par peser avec précision 25 mg de Lacosamide AWS et on l'a placé dans une fiole volumétrique de 50,0 ml. Ensuite, on a ajouté 25 ml de milieu de dissolution à la

fiolle contenant la substance et procédez à une sonication pendant 10 minutes. Une fois cette étape est terminée, on a complété le volume restant de la fiolle avec le milieu de dissolution jusqu'à atteindre les 50,0 ml et assurez-vous de bien mélanger la solution.

- **Préparation de standard**

Pour préparer l'échantillon standard des comprimés nus de Losapil à libération contrôlée de 100mg, on a commencé par prendre 2,0ml de la solution standard obtenue précédemment. On a dilué cette quantité à 10ml en utilisant le milieu de dissolution approprié on s'est assuré de bien mélanger la solution après dilution. Ensuite, on a filtré la solution à travers un filtre en nylon de 0,45 μ m afin de retirer toute particule indésirable et d'obtenir un échantillon clair et pur pour une analyse ultérieure.

- **Préparation de l'échantillon**

On a Commencé par placer six comprimés nus dans chaque récipient de dissolution contenant 900ml de milieu de dissolution maintenu à une température de 37°C \pm 0,5°C, conformément aux conditions spécifiées. À l'instant précisément défini dans les conditions de dissolution, on a prélevé un échantillon de 20ml dans un flacon en veillant à ce que la palette rotative se situe à au moins 1cm de la paroi du récipient pour éviter toute interférence.

La figure II.4 représente le récipient de dissolution :

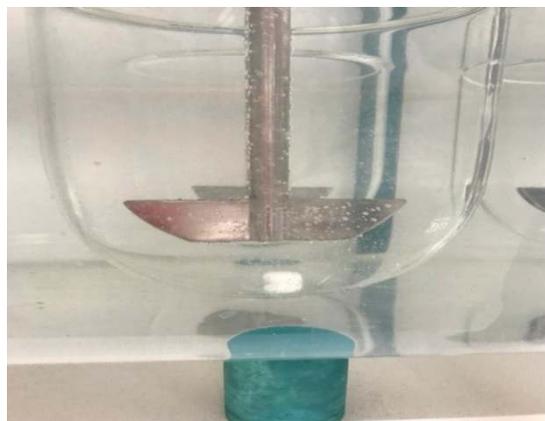


Figure II.4 : Récipient de dissolution

Ensuite, On a utilisé une seringue pour faire passer la solution préparée à travers un filtre de $0,45\mu\text{m}$, qui est préalablement placé dans les flacons appropriés correspondant aux systèmes HPLC. On a appliqué une pression régulée pour faciliter le passage de la solution à travers le filtre. Cette filtration permet de retenir les particules indésirables de taille supérieure à $0,45\mu\text{m}$, assurant ainsi la propreté de la solution avant son injection dans les systèmes HPLC.

En vue de l'analyse chromatographique ultérieure, on a injecté environ $2\ \mu\text{l}$ de diluant, de solution standard et de solutions d'échantillons respectivement dans le chromatographe, puis enregistré les chromatogrammes obtenus.

II.4.2.2.3. Pelliculage

II.4.2.2.3.1. Dosage

- **Préparation de la phase mobile**

Dans un flacon de phase mobile pour HPLC on a mélangé 130 ml d'Acétonitrile, 0.7ml d'Acide Méthanesulfonique, et 870ml d'eau purifiée. Ensuite, on a filtré et dégazé le mélange à l'aide d'un papier filtre de $0,45\mu\text{m}$.

- **Préparation de diluant**

Dans un flacon de 1000ml on a mélangé 130ml d'Acétonitrile, avec 870 d'eau purifiée.

- **Préparation de standard**

On a pesé avec précision 20 mg de Lacosamide AWS et le mettre dans une fiole volumétrique de 20,0 ml. Ensuite on a ajouté le diluant jusqu'au trait de jauge. , enfin on a filtré à travers un filtre en nylon de $0,45\mu\text{m}$ afin d'éliminer les particules indésirables et d'obtenir une solution claire.

- **Préparation de l'échantillon**

Pour 1 lot de Losapil ®100 mg on a pris 3 échantillons de 3 prélèvements différents (début, milieu, et fin de compression)

On a pesé 5 comprimés équivalent de 500 mg dans une fiole jaugée de 250 ml, ensuite on a ajouté 150 ml de diluant et agiter vigoureusement pour désintégrer totalement. Après la

désintégration des comprimés on a soniqué pendant 10 minutes et laisser reposer pendant 30min, puis on a complété jusqu'au trait de jauge avec le diluant.(cette opération a été répéter dans 2 fioles).

La figure II.5 représente les échantillons de comprimés pelliculés



Figure II.5: Les échantillons de comprimés pelliculés Losapil ®100mg

Dans une autre fiole jaugée de 20 ml, on a prélevé 10 ml de la solution précédente, puis on complété avec le diluant jusqu'au trait de jauge.

Ensuite, On a utilisé une seringue pour faire passer la solution préparée à travers un filtre de 0,45µm, qui est préalablement placé dans les flacons appropriés correspondant aux systèmes HPLC. On a appliqué une pression régulée pour faciliter le passage de la solution à travers le filtre. Cette filtration permet de retenir les particules indésirables de taille supérieure à 0,45µm, assurant ainsi la propreté de la solution avant son injection dans les systèmes HPLC.

En vue de l'analyse chromatographique, on a injecté environ 5µl de solution standard puis de la solution d'échantillons dans le chromatographe et enregistrer les chromatogrammes obtenue.

II.4.2.2.3.2.Dissolution

- **Préparation de la phase mobile pour HPLC**

Pour préparer la phase mobile pour HPLC, on a mélangé 1 ml d'acide Trifluoroacétique, 300 ml d'Acétonitrile et 700 ml d'eau purifiée dans un flacon destiné à cet usage. Ensuite, on a filtré le mélange à l'aide d'un filtre à vide de 0,45µm pour éliminer les particules indésirables et obtenir une phase mobile claire et propre pour une utilisation en chromatographie HPLC.

- **Préparation de milieu de dissolution**

Pour préparer le milieu de dissolution avec une concentration d'HCl de 10,3g/L dans 6 litres d'eau, on a eu besoin de 51,48mL d'acide chlorhydrique.

Les étapes de préparation :

- ✓ On a mesuré avec précision 51,48mL d'Acide Chlorhydrique.
- ✓ On a ajouté cette quantité d'acide chlorhydrique à une quantité appropriée d'eau purifiée dans un récipient propre.
- ✓ On a mélangé soigneusement pour assurer une dissolution complète de l'acide dans l'eau.

Cela nous a permis de préparer le milieu de dissolution avec la concentration d'HCl spécifiée pour 6 récipients de dissolution, chacun contenant 900mL.

- **Préparation de standard de travail**

On a commencé par peser avec précision 25 mg de Lacosamide AWS et on l'a placé dans une fiole volumétrique de 50,0 ml. Ensuite, on a ajouté 25 ml de milieu de dissolution à la fiole contenant la substance et procédez à une sonication pendant 10 minutes. Une fois cette étape terminée, on a complété le volume restant de la fiole avec le milieu de dissolution jusqu'à atteindre les 50,0 ml et assurez-vous de bien mélanger la solution.

- **Préparation de standard**

Pour préparer l'échantillon standard des comprimés pelliculés de Losapil à libération contrôlée de 100 mg, on a commencé par prendre 2,0 ml de la solution standard obtenue précédemment. On a dilué cette quantité à 10 ml en utilisant le milieu de dissolution approprié on s'est assuré de bien mélanger la solution après dilution. Ensuite, on a filtré la solution à travers un filtre en nylon de 0,45µm afin de retirer toute particule indésirable et d'obtenir un échantillon clair et pur pour une analyse ultérieure.

- **Préparation de l'échantillon**

On a Commencé par placer six comprimés pelliculés dans chaque récipient de dissolution contenant 900 ml de milieu de dissolution maintenu à une température de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, conformément aux conditions spécifiées. À l'instant précisément défini dans les conditions de dissolution, on a prélevé un échantillon de 20 ml en veillant à ce que la palette rotative se situe à au moins 1 cm de la paroi du récipient pour éviter toute interférence.. Ensuite, On a utilisé une seringue pour faire passer la solution préparée à travers un filtre de 0,45µm, qui est préalablement placé dans les flacons appropriés correspondant aux systèmes HPLC. On a appliqué une pression régulée pour faciliter le passage de la solution à travers le filtre. Cette filtration permet de retenir les particules indésirables de taille supérieure à 0,45µm, assurant ainsi la propreté de la solution avant son injection dans les systèmes HPLC.

En vue de l'analyse chromatographique ultérieure, on a injecté environ 2 µl de diluant, de solution standard et de solutions d'échantillons respectivement dans le chromatographe, puis enregistrez les chromatogrammes obtenus.

II.4.2.2.3.3. Recherche des impuretés

- **Conditions chromatographiques**

- ✓ Colonne : ZOBAX Eclipse XDB-C8 5150×4,6) mm, 5µm.
- ✓ Débit : 2.0mL/min.
- ✓ Détection Spectrophotomètre à 215 nm.
- ✓ Injection : 5µL.
- ✓ Temps d'exécution 2,5 min.

- ✓ Température : 35°C.
- ✓ Diluant : (acétonitrile ; eau purifiée)

- **Préparation de la phase mobile**

Dans un flacon de phase mobile pour HPLC on a mélangé 130 ml d'Acétonitrile, 0.75ml d'Acide Méthanesulfonique, et 870 ml d'eau purifiée. Ensuite, on a filtré et dégazé le mélange à l'aide d'un papier filtre de 0,45µm.

- **Préparation de diluant**

Dans un flacon de 1000ml on a mélangé 130ml d'Acétonitrile, avec 870 d'eau purifiée.

- **Préparation de standard**

On a pesé avec précision 20 mg de Lacosamide AWS et le mettre dans une fiole volumétrique de 20,0 ml, Dissoudre avec le diluant par sonication pendant 10 minutes. Ensuite on a continué avec le diluant jusqu'au trait de jauge et bien mélanger.

On a dilué 1ml de la solution précédente dans 100ml de diluant, et bien mélangé (S1), on a prélevé 2 ml de la solution (S1) dans 10ml de diluant, et bien mélangé.

Enfin, on a filtré à travers un filtre en nylon de 0,45µm.

- **Préparation de l'échantillon**

On a pesé 5 comprimés équivalent de 500 mg dans une fiole jaugée de 250 ml, ensuite on a ajoutée 150 ml de diluant et agiter vigoureusement pour désintégrer totalement. Après la désintégration des comprimés on a soniqué pendant 10 minutes et laisser reposer pendant 30min, puis on complété jusqu'au trait de jauge avec le diluant.(cette opération a été répéter dans 2 fioles).

Dans une autre fiole jaugée de 20 ml, on a prélevé 10 ml de la solution précédente, puis on a complété avec le diluant jusqu'au trait de jauge. Enfin on a filtré à trévères un filtre en nylon de 0.45um

En vue de l'analyse chromatographique ultérieure, on a injecté environ 5µl chacune des solutions de phase mobile, de diluant de solution standard et de solutions d'échantillons respectivement dans le chromatographe, puis enregistrez les chromatogrammes obtenus.

II.5. Expressions des résultats

II.5.1. Dosage

On calcule la teneur en pourcentage de Lacosamide en tenant compte de la teneur assignée en Lacosamide dans la préparation standard :

$$\% \text{dosage} = \frac{As \times Wstd \times DFs \times Awt \times P}{Astd \times DFstd \times Ws \times LC}$$

Où :

- ✓ As: Surface du pic de Lacosamide obtenue avec le chromatogramme de la solution de l'échantillon
- ✓ Wstd : Poids moyen de Lacosamide AWS obtenue avec les chromatogrammes des solutions standards compatibles (mg).
- ✓ DFs : Facteur de dilution de l'échantillon.
- ✓ Awt : Poids moyen(mg)
- ✓ P : Pureté nette de Lacosamide AWS (%).
- ✓ Astd : Surface moyenne de Lacosamide AWS obtenue avec les chromatogrammes des solutions standards compatibles.
- ✓ Ws : Poids de l'échantillon (mg)
- ✓ LC : Mention de dosage de Lacosamide par comprimé (mg).
- ✓ DFstd : Facteur de dilution standard.

II.5.2. Dissolution

On calcule la quantité de Lacosamide dissous ($C_{13}H_{18}N_2O_3$), exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette, en tenant compte de la teneur assignée en Lacosamide AWS.

$$\% \text{ Released (Lacosamide)} = \frac{As \times Wstd \times DFs \times P}{Astd \times LC \times DFstd}$$

Où :

As: Surface du pic de Lacosamide obtenue avec le chromatogramme de la solution de l'échantillon.

Astd : Surface moyenne de Lacosamide AWS obtenue avec les chromatogrammes des solutions standards compatibles.

Wstd : Poids moyen de Lacosamide AWS obtenue avec les chromatogrammes des solutions standards compatibles (mg).

LC : Mention de dosage de Lacosamide par comprimé (mg).

DFstd : Facteur de dilution standard.

DFs : Facteur de dilution de l'échantillon.

P : Pureté nette de Lacosamide AWS (%).

II.5.1.1. Critère d'acceptation

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard :

- ✓ Le %RSD pour 6 injections répétées de la préparation standard ne doit pas dépasser 1,5 %
- ✓ Le nombre de plateaux théoriques du pic de Lacosamide doit être supérieur à 2000
- ✓ Le facteur d'élution du pic de Lacosamide dans le chromatogramme de la préparation standard ne doit pas dépasser 2
- ✓ Q = 80 % après 30 minutes.

II.5. 3. Recherche des impuretés

Calcul du pourcentage de contenu (Pour chaque impureté, utilisez la concentration de lacosamide dans la préparation standard)

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

Où :

A_{imp} : Aire du pic d'impureté non spécifiée obtenue à partir du chromatogramme de la solution d'échantillon.

Astd : Aire moyenne des pics de lacosamide obtenue à partir des chromatogrammes de solutions standard compatibles.

Wstd : Poids moyen de lacosamide obtenu à partir des chromatogrammes de solutions standard compatibles (mg).

Ws : Poids de l'échantillon (mg).

LC : Teneur déclarée en lacosamide par comprimé (mg).

Awt : Poids moyen (mg).

DFstd : Facteur de dilution standard.

DFs : Facteur de dilution de l'échantillon.

P : Pureté nette de lacosamide (%).

ChapitreIII:
RESULTAS ET DICCUSSION

Ce chapitre a pour objectif de passer en revue, de vérifier et d'analyser tous les résultats obtenus au cours des opérations de fabrication de Losapil® 100 mg, comprimés pelliculés.

Les résultats obtenus pour 1 lot de validation sont regroupés dans des tableaux pour chaque contrôle effectué sur le prémix, le mélange final, les comprimés, et produit fini dans l'atelier de fabrication et dans le laboratoire de contrôle qualité pour nous permettre de comparer les résultats et prouver leur conformité.

III. Résultat et discussion

III.1. Les paramètres critiques :

Lors de la production de comprimés, il existe plusieurs paramètres critiques qui doivent être pris en compte pour garantir la qualité et la conformité du produit. Voici quelques-uns des paramètres critiques couramment évalués :

- Uniformité de dosage
- Le temps de granulation
- La vitesse de compression
- La forme de comprimé

III.2. Mélange final

Sur l'ensemble du mélange final d'un lot de validation, un contrôle de dosage de Lacosamide a été réalisé pour s'assurer que le mélange final est homogène.

III.2.1. Dosage

Les résultats obtenus pour le dosage de Lacosamide montrent que notre mélange final est homogène et les 10 points prélevés en haut, milieu, et bas présentent une teneur en Lacosamide comprise entre [95.0% - 105.0%].

Le tableau III.1 regroupe les résultats de contrôle de dosage de mélange

Final pour 01 lot de validation :

Tableau III.1: résultats de contrôle de dosage de mélange Final pour 01 lot de validation

Nom du produit	Losapil 100mg FC tablet	
Numéro de lot	1 ^{er} lot	
Etape	Mélange final	
Test	Dosage	
Critères d'acceptation du protocole	Spécifications	95,0% - 105,0%
	%RSD	Pas plus de 3,0%
Description		Lacosamide
		Résultats(%)
Haut	1	99,0
	2	97,6
	3	98,8
Milieu	1	98,0
	2	98,4
	3	100,7
	4	98,5
Bas	1	99,6
	2	99,3
	3	99,3
	Contenu moyen	98,9
	Contenu minimal	97,6
	Contenu maximal	100,7
	Ecart type (Std. Dev.)	0,9
	% RSD	0,9

III.3. Comprimés en cours de compression(comprimés nus)

La compression des comprimés est l'étape critique dans leur fabrication. Afin de garantir que cette opération est réalisée conformément aux spécifications du protocole de validation, des contrôles ont été effectués à la fois dans l'atelier de production en cours de production et par le laboratoire de contrôle qualité.

III.3.1. Dosage

Les résultats obtenus pour le dosage de Lacosamide montrent que notre compression est homogène et les 10 points présentent une teneur en Lacosamide comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée (100mg).

Le tableau III.2 regroupe les résultats de contrôle de dosage des comprimés nus pour 01 lot de validation :

Tableau III.2 : Résultats de dosage de compression pour 1 lot de validation

Nom du produit	Losapil 100mg FC tablet	
Numéro de lot	1 ^{er} lot	
Etape	Compression	
Test	Dosage	
Critères d'acceptation du protocole	Spécifications	95,0% - 105,0%
	%RSD	Pas plus de 3,0%
Description	Lacosamide	
	Résultats(%)	
Haut	1	100,2
	2	100,8
	3	100,3
Milieu	1	100,3
	2	100,6
	3	100,0
Bas	1	99,2
	2	100,8
	3	99,7
	Contenu moyen	100,2
	Contenu minimal	99,2
	Contenu maximal	100,8
	Ecart type (Std. Dev.)	0,9
	% RSD	0,9

III.3.2. Dissolution

Les résultats obtenus pour l'essai de dissolution des comprimés nus à différents temps sont comparable et satisfaisants aux spécifications ($\geq 80\%$ après 30 min/comprimé), ces résultats montrent qu'après 30 minutes plus de 90 % de Lacosamide libéré de sa forme et passe en solution.

Le tableau III.3 regroupe les résultats de contrôle de dissolution des comprimés nus pour 01 lot de validation :

Tableau III.3 : Résultats de dissolution de compression pour 1 lot de validation

Nom du produit	Losapil 100mg FC tablet	
Numéro de lot	1 ^{er} lot	
Etape	Compression	
Test	Dissolution	
	Spécifications	Pas moins de 80% (Q)
Description		Lacosamide
		Résultats(%)
Comprimés	1	100
	2	98
	3	98
	4	100
	5	100
	6	100
	Contenu moyen	99
	Contenu minimal	98
	Contenu maximal	100

III.4. Comprimés pelliculés

Une inspection visuelle se fait régulièrement tout au long de pelliculage pour s'assurer que les comprimés sont bien pelliculés, et conformes aux spécifications (comprimés ronds pelliculés de couleur blanc à blanc cassé sans défaut visuels, sans ébrèchement, sans collage ni décallottage).

III.4.1. Dosage

Les résultats obtenus pour le dosage de Lacosamide montrent que notre produit fini est homogène et que chaque unité de lot présente une teneur en Lacosamide comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette (100 mg)

Le tableau III.4 regroupe les résultats de contrôle de dosage des comprimés pelliculés pour 01 lot de validation :

Tableau III.4 : Résultats de dosage de produit fini pour 1 lot de validation

Nom du produit	Losapil 100mg FC tablet	
Numéro de lot	1 ^{er} lot	
Etape	Pelliculage	
Test	Dosage	
Critères d'acceptation du protocole	Spécifications	95,0% - 105,0%
	%RSD	Pas plus de 3,0%
Description		Lacosamide
		Résultats(%)
T1	1	100,4
T2	2	100,6
T3	3	99,8
	Contenu moyen	100,3
	Contenu minimal	99,8
	Contenu maximal	100,6
	Ecart type (Std. Dev.)	0,4
	% RSD	0,4

III.4.2.Dissolution

Les résultats obtenus illustrent la très bonne dissolution des comprimés pelliculés avec plus de 90 % de Lacosamide qui passe en solution après 30 minutes.

Le tableau III.5 regroupe les résultats obtenus pour le contrôle de dissolution des comprimés pelliculés:

Tableau III.5: Résultats de dissolution des comprimés pelliculés pour 1 lot de validation

Nom du produit	Losapil 100mg FC tablet	
Numéro de lot	1 ^{er} lot	
Etape	Pelliculage	
Test	Dissolution	
	Spécifications	Pas moins de 80% (Q)
Description		Lacosamide
		Résultats(%)
Comprimés	1	99
	2	98
	3	101
	4	101
	5	103
	6	99
	Contenu moyen	100
	Contenu minimal	98
	Contenu maximal	101

III.4.3. Recherche des impuretés

Les résultats obtenus pour le dosage des différentes impuretés par HPLC sont satisfaisants aux exigences de dossier d'AMM et protocole de validation.

L'absence des apparentés explique la stabilité de Lacosamide.

Le tableau III.6 regroupe les résultats obtenus pour le dosage des impuretés des comprimés pelliculés :

Tableau III.6: Résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés pour 1 lot de validation

Nom du produit	Losapil 100mg FC tablet	
Numéro de lot	1 ^{er} lot	
Etape	Pelliculage	
Test	Impuretés	
	Spécifications	Résultats(%)
Impureté non spécifiée	Pas plus de 0,2%	Non détectées
Impuretés totales	Pas plus de 1,0%	Non détectées

III.5. Interprétation des résultats

Les résultats des contrôles de qualité effectués pour évaluer la qualité du produit (LOSAPIL®100mg) à différentes étapes, notamment le mélange final, la compression et le pelliculage au laboratoire de contrôle qualité, ont montré une conformité totale aux spécifications exigées par la pharmacopée et le dossier technique du produit.

Le test de dosage de Lacosamide a démontré que le mélange final était homogène. Les échantillons prélevés en haut, milieu et bas du mélange présentaient une teneur en Lacosamide comprise entre 95,0% et 105,0%, correspondant aux spécifications définies dans le protocole de test. Ces résultats indiquent un mélange homogène avec une teneur en Lacosamide satisfaisante. De plus, les comprimés en cours de compression et les comprimés pelliculés ont également présenté des teneurs en Lacosamide proches de la valeur cible, garantissant ainsi la cohérence de la dose du médicament et démontrant l'homogénéité du processus de fabrication.

En ce qui concerne la dissolution, les résultats ont été satisfaisants, avec plus de 90% de Lacosamide libérée après 30 minutes pour les comprimés nus et pelliculés. Cela indique

une libération satisfaisante de Lacosamide et confirme la capacité des comprimés à se dissoudre efficacement dans un milieu aqueux.

De plus, les résultats des tests de recherche des impuretés ont démontré l'absence d'impuretés non spécifiées et d'impuretés totales dans les comprimés pelliculés. Cela confirme la stabilité de la substance active dans les comprimés. Ces résultats indiquent que le produit final est conforme aux spécifications établies, ce qui est essentiel pour assurer la fiabilité et l'efficacité du procédé de fabrication du Losapil®100mg, ainsi que la sécurité, l'efficacité et la reproductibilité du médicament.

En conclusion, la conformité de tous les contrôles de qualité aux spécifications définies dans le protocole de validation assure la qualité et la fiabilité du procédé de fabrication du Losapil ®100mg. Ces résultats rassurants confirment la conformité du produit final et garantissent la sécurité, l'efficacité et la reproductibilité du médicament pour les patients qui l'utilisent.

CONCLUSION

La validation d'un procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique est une étape essentielle car elle garantit la fiabilité des contrôles et assure la qualité du produit fabriqué. Lors de cette étude, nous avons identifié les paramètres pertinents du procédé et démontré leur relation de cause à effet avec les réponses du procédé.

Les tests effectués au laboratoire de contrôle de qualité ont confirmé que le procédé de fabrication était capable de produire des produits conformes aux spécifications définies. Les points critiques du procédé ont été identifiés dès le premier lot, ce qui nous a permis d'ajuster et d'optimiser le processus. Ainsi, nous pouvons conclure que le procédé de fabrication du produit pharmaceutique Losapil®100mg est sous contrôle et validé, sans variations significatives pouvant compromettre les caractéristiques du produit fini par rapport aux spécifications.

En outre, il est essentiel de maintenir un système de gestion de la qualité solide pour garantir la conformité continue du procédé de fabrication du Losapil ®100mg aux normes établies. Cela comprend une documentation précise et complète, des procédures normalisées de travail claires, une formation adéquate du personnel et une évaluation régulière des performances du procédé. Des audits internes et externes réguliers sont également réalisés pour s'assurer que toutes les exigences de qualité sont respectées et que les processus sont améliorés en permanence.

En conclusion, la validation réussie du procédé de fabrication du Losapil ®100mg atteste de sa capacité à fournir des comprimés de qualité satisfaisante. Cependant, il est recommandé de continuer à surveiller la stabilité du principe actif pour garantir la qualité à long terme du produit. Cette approche garantira la sécurité et l'efficacité du médicament pour les patients, tout en respectant les normes réglementaires en vigueur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1]Lehir ;"Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments"; 7 ème édition ; Masson ; Paris ; p 269 ;(2000).
- [2]K.Joel Franck ; "Contrôle de qualité des comprimés non enrobés, cas d'un générique et d'un principe de doxycycline ";Thèse de doctorat eu pharmacie ; université Mohammed V ; Maroc ; (2008).
- [3]Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; Nos mission – contrôler la qualité des produits
- [4] Décret présidentiel instituant l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire. J Off république Mali. 2005, 08 (18) : 299 – 302.
- [5]L.Aveline ;O.Cartier ;P.Cuer ;P.Daucé ;C.March ;E.Désévéday ;P.Dovillez ;N.Duchetot autres ;"Gériatrie. Estem (éditions scientifiques, techniques et médicales)" ; p359 ;(2000).
- [6]A.AH.Noura ; A.Razika ; B.Malia ; "contrôle de qualité d'un médicament non obligatoirement stérile :cas de comprimé ; Mémoire de fin d'étude ; Université M'hamedBougara de Boumerdes ; (2016).
- [7] COURS Mr CHEKNANE les formes solides
- [8] Dessaigne A. : maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Editions heures de France, 2004, p71
- [9] L.Aveline, O.Cartier, P.Cuer, P.Daucé, C.March, E.Désévéday, P.Dovillez, N.Duchetot
- [10] M. DEFRANCESCHI., (2011), « Chimie et médicaments », Ellipse Edition paris.
- [11] Vidal France_ Intelligence médicale au service du soin.
- [12] Pharmacopée européenne addendum 4.1, 2002.
- [13] M. Le moniteur de l'internat. Tome 4. Médicaments. p 183-187. Ed: Wolters Kluwer. (2007).
- [14] Lecompte T., Etude expérimentale et numérique de la compression de poudre organique en presse à rouleaux, alimentée par une vis sans fin. Thèse de Doctorat de l'INPG de Grenoble (2005).
- [15] York, P. "Crystal engineering and particle design for the powder compaction process", Drug Dev Ind Pharm. 1992; 18: 677–721.
- [16] Joiris E, Di Martino P, Berneron C, Guyot-Hermann AM, Guyot JC, "Compression behavior of orthorhombic paracetamol" Pharm Res. 1998;15:1122–30.
- [17] Marshall K. "Compression and consolidation of powdered solids", In: Lachman L,

Lieberman HA, Kanig JL, editors, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3rd ed. Bombay, Varghese Publishing; 1987.

[18] 10 Pharmaexcipients.com. [En ligne]. Introduction to pharmaceutical film coatings. [cité le 29 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.pharmaexcipients.com/introduction-to-pharmaceutical-film-coatings/> (consulté le 20.06.2023)

[19]SEPPIC. [En ligne]. Pelliculage. [Cité le 29 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.seppic.com/fr/technologies/pelliculage> (consulté le 20.06.2023)

[20] Knop K., Kleinebudde P. PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications. *Int. J. Pharm.* 2013;457:527–536. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.062.

[21] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth report. Geneva, World Health Organization, 1987 (WHO Technical Report Series, No. 748).

[22] République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p 19029, texte n° 23.

[23] Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris : Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p.

[24] Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement. *La Revue Prescrire*, Août 2011 ; 334 (31) : pp 577-578

[25] Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités. *La Revue Prescrire*, Février 2007 ; 280 (27) : pp 150-10-11.

[26] Conseil des Communautés Européennes. Directive 92/27/CE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain.

[27] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé ». Juillet 2007 ; version 10 : pp 1-18

[28] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits De Santé 2009. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel, 2009. Vol. 2009/0bis.

[29] Christensen J.R. 2004. Why GMPs? What are GMPs and why do we need them? *The Biopharm International Guide*. 2004, pp. 4-7.

[30]U.S. Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, CFR Titre 21, parties 210 et 211, Avril 2018.

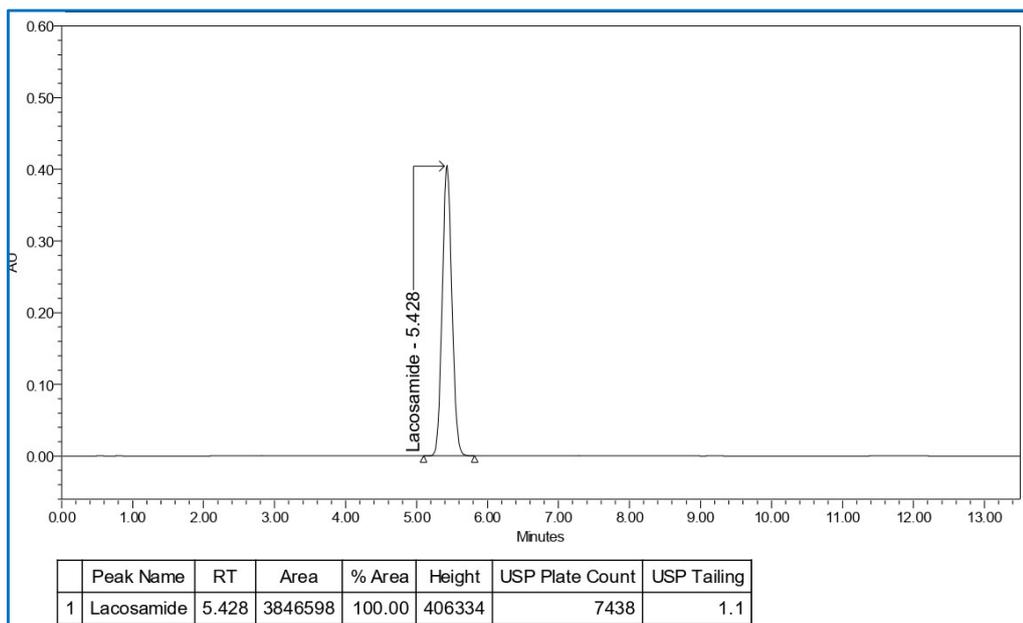
- [31] Arling E.R. 2004. Beyond GMPs: The latest approaches to Good Manufacturing Practices. The BioPharm International Guide. 2004, pp. 26-25.
- [32] U.S. Food and Drug Administration. 2011. Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. Rockville : 2011.
- [33] U.S. Food and Drug Administration. 1987. Guideline on General Principles of Process Validation. Rockville : 1987.
- [34] Food and Drug Administration. 2009. White Paper: FDA Guidance for Industry Update - Process Validation. [En ligne] 2009. [Citation : 27 06 2010.] <http://www.pharmout.com>. (Consulté le 10.06.2023)
- [35] Site Internet de l'ICH. Dernière consultation : le 30/10/2018, Disponible : <https://www.ich.org/home.html>. (Consulté le 10.06.2023)
- [36] RDS, ressources humaines Inc. Formation aux normes ISO dans les entreprises de services (Notion de qualité).
- [37] Pharmacopée européenne addendum, 2001, Page 191.
- [38] Rathore, A. S. (2009). Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. Trends in biotechnology, 27(9), 546-553.
- [39] Zhang, X., Yan, Y. D., Zhang, H. L., & Zhang, L. (2011). Validation of computerized systems in pharmaceutical industry. Journal of computer science & systems biology, 4(1), 1-9.
- [40] Agence Nationale de Santé du Médicament et des Produits de Santé, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n° 2015/12 bis, Août 2017.
- [41] United States FDA, General principles of validation, Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), May 1987.
- [42] FDA, Guideline on General Principles of Process Validation, May, 1987.
- [43] Organisation Mondiale de la Santé. 1996. Annexe 1 et 6 Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Lignes Directrices Concernant la Validation des Procédés de Fabrication. Séries de Rapports Techniques n°863, 1996.
- [44] Rahul Paruchuri, Shagun Trivedi, Gargeyi Pavuluri, Prasanthi B and Senthil Kumar M. Process Validation of Finasteride Tablets. International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences. 2012;2(1): 11-28
- [45] Kiffer, R.G, J. Pharma. sic. tec., 1995, 44, 5, p.249.
- [46] Karthick et al Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2022; 12(1-s):164-170
- [47] Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate Validation Guidelines for Pharmaceutical Dosage Forms (GUI – 0029) / December, 2009.

- [48] Guidelines for Process Validation of Pharmaceutical Dosage Form – Saudi Food & Drug Authority; Version 2; February, 1992.
- [49] ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2000. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical: Q7.2009.
- [50] ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2005. Validation of analytical procedures: text and methodology, Q2(R1). 2005.
- [51] Laboratoire Delpharm Lille, Procédure interne : « Validation des procédés de nettoyage », Septembre 2016.
- [52] Dandjinou M. 2012. Validation de Nettoyage : Enjeux et Mise en place. Lille 2012. Diplôme d'État de docteur en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques.
- [53] D. Jacob, « V- Model Validation Concept in Pharmaceuticals », site Internet Pharma Treasures, Février 2016. Dernière consultation : le 06/11/2018, Disponible : <https://pharmatreasures.blogspot.com/2016/02/v-model-validation-concept-in.html>. (Consulté le 25.06.2023)
- [54] Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme. 2007. Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation. 2007. PI 006-3.
- [55] Commission Européenne. 2001. Qualification and Validation. EU Guide to Good Manufacturing Process. Bruxelles : s.n., 2001, p. 11.
- [56] Laboratoires Delpharm. 2010. DPH240 - Protocole de validation du procédé de fabrication. Développement galénique. Lille : 2010. version 01.
- [57] Clémence TINSSON. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Validation des procédés de fabrication : nouvelle réglementation FDA-EMA et application industrielle de la vérification en continu des procédés . Université de NANTES. 2014.
- [58] Holloway K. (2004). Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques .Guide pratique, OMS, Genève. 59 P.
- [59] Pharmacopée Européenne 2014.
- [60] WHO (2006). World Health Organization. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation. WHO Technical Report Series, N°= 937, 2006.
- [61] MATHIEU S., DEL CERRO C., NOTIS M-H. (1996). Gérer et assurer la qualité : qualité et efficacité des organisations AFNOR, 6e édition.

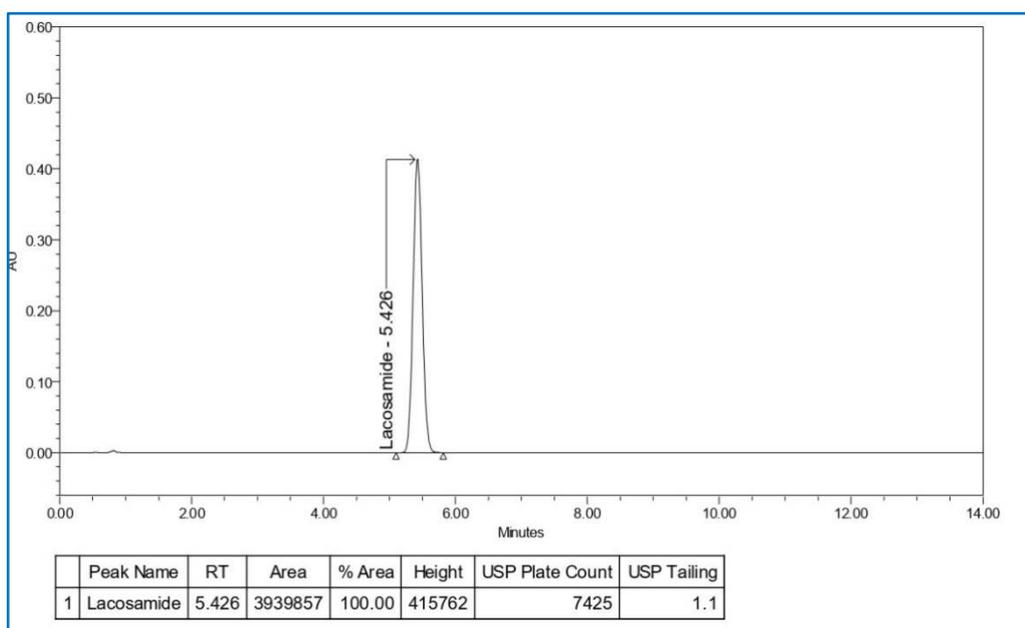
- [62]Bouchard, J. (2009). Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications, Les Presses de l'Université Laval.
- [63]Albert L., Cœur A., Lespagnol C .et Lesieur D. (1974). Chimie des médicaments. Tome 1ère édition, Maloine, Paris. Pp : 234-324-403.
- [64]Scriban R. (1999). Biotechnologie. 5ème édition. Tec&Doc. Paris. Pp : 920-927.
- [65]Rouessac, Francis, Annick Rouessac, et Daniel Cruché. Analyse chimique. 6ème édition, Dunod, 2004.
- [66] www.elkendi.com
- [67] Certificat d'analyse de comprimé pelliculé Losapil®100mg El Kendi
- [68] Vidal France_ Intelligence médicale au service du soin.
- [69] Document interne à ELKENDI : procédure de contrôle Losapil 100 mg comprimé pelliculé

ANNEXES

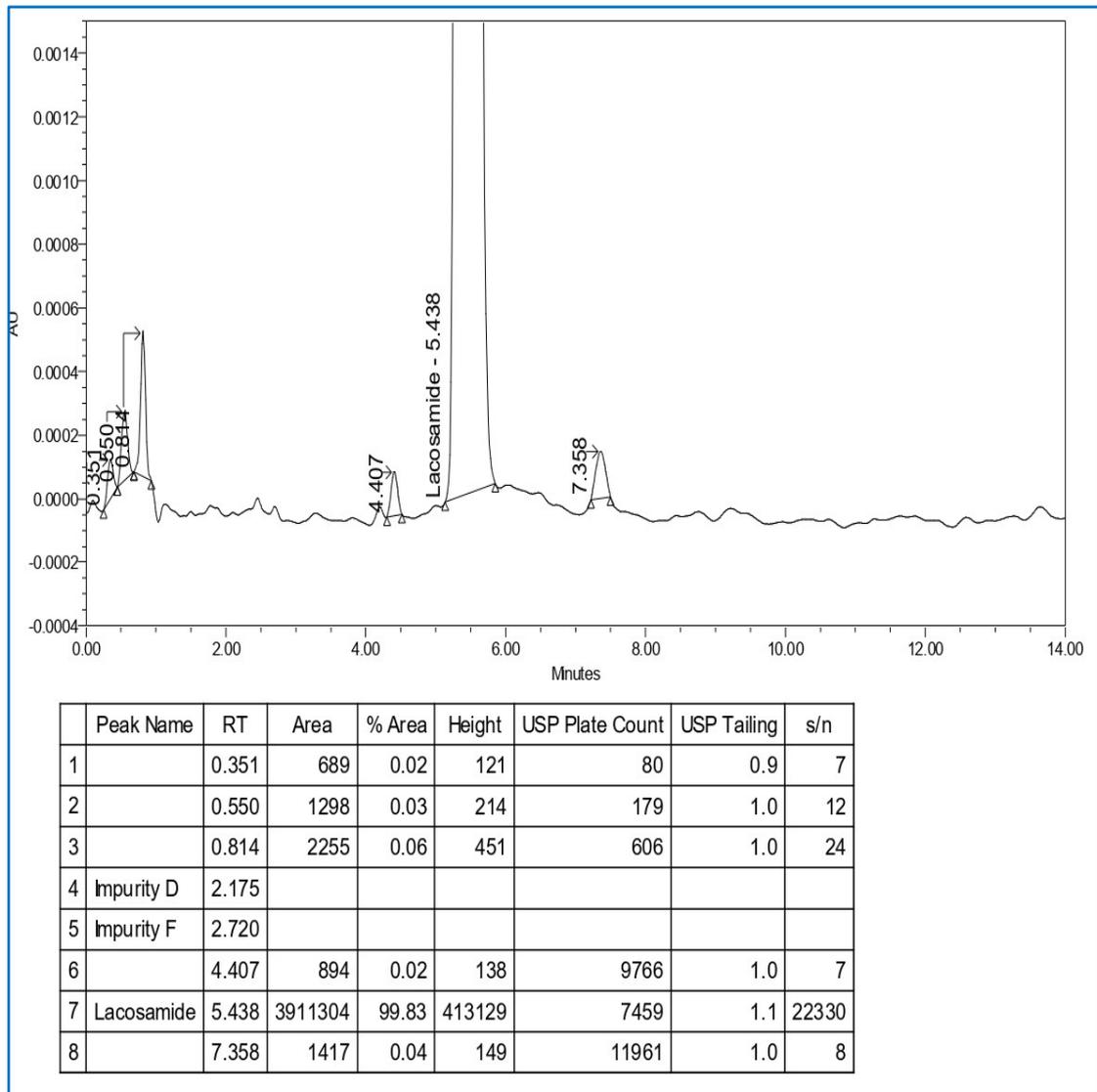
**Annexe 2: LES
CHROMATOGRAMMES**



Chromatogramme de l'échantillon de dosage de Losapil comprimés Pelliculés



Chromatogramme de standard de dosage de Losapil comprimés Pelliculés



Chromatogramme de l'échantillon de recherche des impuretés de Losapil comprimés pelliculés