

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

**UNIVERSITE BLIDA 1**

**Faculté Des Sciences Technologiques**

Département de Génie Des Procédés



**MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL**

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

**Validation du procédé de fabrication du Birodogyl®**  
**1.5M.U.I/250mg suite à un change control**

Par :

OUARGUI Amina

MEDDOUR Ibtissem

Promotion 2013/14

## Remerciement

Au terme de notre projet de fin d'étude nous adressons nos prières et nos louanges:

**A dieu;** tout puissant pour ce qu'il nous a donné comme volonté, santé et patience durant nos années d'étude et le pouvoir d'accomplir ce modeste travail.

Un hommage appuyé revient à nos **chers membre de la famille** pour leur soutien moral et matériel durant notre carrière.

Nos vifs remerciements les plus sincères et notre reconnaissance à nos encadreurs :

OUENNOURI .N et Mlle KHADER. S .pour leurs conseils constants; leurs bienveillance et leurs disponibilité permanente pour promouvoir et diriger notre travail sans oublier tous les professeurs de la spécialité pharmacie industrielle.

**Tous les gens de l'entreprise SANOFI** qui nous ont aidés à la réalisation de ce travail.

Nous tenons aussi, à remercier les membres de jury de nous faire l'honneur de lire et évaluer ce travail.

Encore une fois merci à tous.

**Ibtissem et Amina**

# RESUME

## Résumé :

La production de médicament est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité.

Dans la réalité quotidienne du fonctionnement normal d'un établissement pharmaceutique, il arrive que des changements surviennent. Ces changements ou modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité d'un produit. Il est donc nécessaire de maîtriser tous les changements effectués et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature.

Comment y faire face? Les gestionnaires, les dirigeants doivent être conscients du changement et doivent donc prendre un rôle actif dans l'anticipation, la planification, et la mise en oeuvre des modifications à travers des stratégies efficaces de change control.

Toute modification doit être validée pour démontrer qu'elle n'a aucun impact sur la sécurité et la qualité du produit. Elle doit être documentée et soumise aux autorités de réglementation pour approbation, le contrôle des changements est ainsi nécessaire pour s'assurer que les modifications apportées soient conformes aux exigences juridiques et techniques.

## Abstract :

Production of medicine is subject of many requirements, including quality requirements.

In everyday reality of a pharmaceutical company, sometimes changes occur. These changes or modifications may have a direct or indirect impact on the quality of a product. It is therefore necessary to control all changes and make the evaluation a priori whatever their nature.

How to cope? Managers, leaders must be aware of change and have to take an active role in anticipating, planning, and implementing changes through effective change control strategies.

Any changes must be validated to demonstrate that it has no impact on the safety and quality of the product. It must be documented and submitted to regulators for approval, change control is thus necessary to ensure that the changes are consistent with the legal and technical requirements.

## المخلص:

إنتاج الدواء يخضع للعديد من الشروط، بما في ذلك متطلبات الجودة. في الواقع اليومي لسير العمل العادي للشركة أدوية، تحدث أحيانا التغييرات. هذه التغييرات أو التعديلات قد يكون لها تأثير مباشر أو غير مباشر على جودة المنتج. لذا فمن الضروري السيطرة على جميع التغييرات وعمل التقييم مسبقا مهما كانت طبيعتها. كيف التعامل؟ يجب على القادة أن تكون على علم تغيير ويجب أن تأخذ دورا نشطا في توقع وتخطيط، وتنفيذ التغييرات من خلال استراتيجيات التغيير فعالة. يجب التحقق من صحة أية تغييرات على إثبات أنه ليس له أي تأثير على سلامة وجودة المنتج. يجب توثيقها وتقديمها للجهات الرقابية للحصول على الموافقة، ومراقبة التغيير ضروري وبالتالي لضمان أن التغييرات تتوافق مع المتطلبات القانونية والتقنية.

# Table des matières

## INTRODUCTION GENERALE

## PARTIE THEORIQUE

### CHAPITRE 1: INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE..1

1.1	Généralité.....	1
1.2	Que ce qu'un médicament ?.....	2
1.3	Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments.....	2
1.4	Support technique de la réglementation.....	3
1.5	AMM et les validations.....	6
1.6	La maîtrise des changements sur un site de production (Change Control).....	10

### CHAPITRE 2 : CONCEPTE DE LA VALIDATION.....16

2.1	Historique de la validation.....	16
2.2	Qu'est-ce qu'une validation ?.....	16
2.3	Pourquoi valider ?.....	17
2.4	Le cycle de vie de la validation.....	18
2.5	Organisation de la validation.....	18
2.6	Plan directeur de validation .....	19
2.7	Les différents types de validation .....	20
2.8	Les documents de validation.....	24

### CHAPITRE 3: LES PROCEDES DE FABRICATION ET LE CONTROLE DES COMPRIMES PELLICULES.....26

3.1	Généralités.....	26
3.2	Etapas de fabrication d'un comprimé pelliculé .....	26
3.3	Les contrôles IPC .....	31
3.4	Etude de stabilité .....	37

## PARTIE PRATIQUE

### CHAPITRE 4: VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DU BIRODOGYL® : CAS PRATIQUE.....40

4.1	Notions générales .....	40
4.2	Etapas de fabrication.....	45

### CHAPITRE 5: CONTROLE DE LA QUALITE.....53

5.1	Contrôles de la substance active .....	53
5.2	Contrôles en cours de la fabrication (IPC).....	55
5.3	Les rendements du procédé de fabrication.....	62
5.4	Évaluation de La capabilité du procédé de fabrication.....	63
5.5	Cartes de contrôle sur le produit fini .....	64
5.6	Les déviations apparues au cours de la validation.....	67

## DISCUSSIONS DES RESULTATS

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## RESUME

# CHAPITRE 1:

## INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE :

### 1.1 Généralité :

L'Algérie est le deuxième plus grand marché sur le continent africain (après l'Afrique du Sud) avec une valeur qui atteint 3 milliards de dollars en 2012 et une croissance soutenue de 10% par an couplé à un système de sécurité sociale généreux qui rembourse jusqu'à 80% des médicaments . Le marché algérien pourrait atteindre 5 milliards de dollars d'ici 2017.

30% des médicaments consommés sont fabriqués localement (avec les 70% restants étant importé), le gouvernement algérien s'est engagé à renforcer et appuyer les projets d'investissement dans le domaine pharmaceutique pour inverser cette tendance complètement en 2014 avec l'objectif de 70% des médicaments fabriqués localement. [30]

La présence de **Sanofi** en Algérie remonte au début des années 90. Elle est aujourd'hui présente à travers 3 entités juridiques locales à savoir :

- Sanofi Aventis Algérie ;
- Winthrop Pharma Saïdal ;
- Bureau de liaison Sanofi Winthrop industrie. [7]

**Sanofi** est le premier laboratoire dans le classement des ventes de médicaments en Algérie, elle a investi dans la construction de deux unités de fabrication : une usine à Ain Benin produisant les formes liquide et une autre usine à Oued Smar réalisée en partenariat avec Saïdal dans le cadre de la joint-venture Winthrop Pharma Saïdal produisant les formes sèches par voie orale (comprimé). [7]

**Winthrop Pharma Saïdal (WPS)** est une société de fabrication et distribution des médicaments à usage de la médecine humaine se situe à la zone industrielle Oued Smar à l'est d'Alger.

Elle compte différentes spécialités (infectiologie, hypertension artériel, cardiovasculaire, diabétologie.....).Parmi ses produits on cite : Birodogyl<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>, Sectral<sup>®</sup>, Amarel<sup>®</sup>, Aprovel<sup>®</sup>, CoAprovel<sup>®</sup>, Corvasal<sup>®</sup>, Doliprane<sup>®</sup>, profenid<sup>®</sup>, Rovamycine<sup>®</sup>, Triatec<sup>®</sup>, Telfast, Solian<sup>®</sup> .....

## 1.2. Que ce qu'un médicament ?

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous Produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier leurs fonctions organiques » [13]

## 1.3. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments :

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les BPF.

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Les BPF sont rattachées au code de la santé publique et constituent un élément important de l'assurance de la qualité qui permet de garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Constitué de 9 chapitres applicables aux formes sèches, ce texte rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériels
- Documentation
- Production

- Contrôle de la qualité
- Fabrication et analyse en sous-traitance
- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspection [1]

### 1.3. Support technique de la réglementation

Les sources des textes régissant l'industrie pharmaceutique regroupent un ensemble d'éléments formant un système de référence. Différents types de référentiels s'appliquent au secteur de la santé et plus particulièrement à l'industrie pharmaceutique qui sont répertoriés en deux catégories :

#### A. Les institutions en charge de l'activité pharmaceutique :

Les organismes de réglementation sont mis en place dans divers pays à travers le monde. Chaque nation a son propre système pour assurer la sécurité de la distribution des médicaments : la *food and drug administration* est le principal organisme de réglementation des produits pharmaceutiques aux États-Unis, l'*EMA* réglemente ces médicaments pour l'Union européenne, l'*OMS* est l'autorité directrice et coordinatrice au sein du système des nations unies et en Algérie c'est le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière qui gère le domaine médical.

Ces organisations sont les acteurs politiques importants dans l'industrie pharmaceutique. Ils jouent un rôle dans la régulation de la fabrication, la distribution et la vente de produits pharmaceutiques pour la sécurité du consommateur. [15].

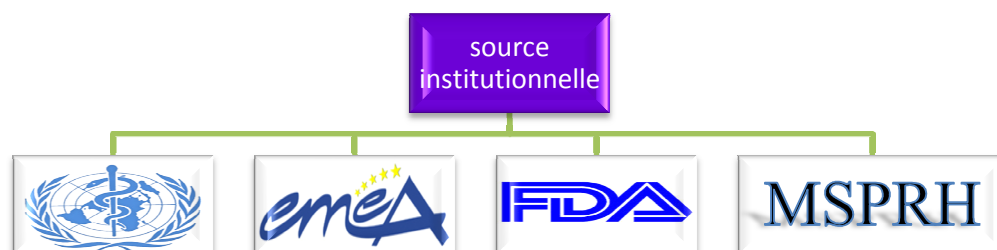


Figure 1.1: source institutionnel du l'industrie

## B. Bases documentaires :

Dans le scénario actuel, les produits pharmaceutiques sont considérés comme le secteur le plus réglementé dans le monde entier, ils répondent à des normes qui sont harmonisées.

### a. ICH : (International Conference on Harmonisation)

L'ICH est un comité créé à l'initiative de la CEE ( ancienne composante de l'Union européenne) et fonctionnant sous forme de conférence en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats unis, Japon et l'Union européenne. Si les documents de l'ICH traitent initialement des exigences requises au niveau des nouveaux médicaments, ils ont également une conséquence au niveau des produits génériques.

Les *guidelines* ICH sont très utiles pour la R&D. ils peuvent être opposables (stabilité, validation, technique d'analyse...). Le rôle des ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

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

- Q : objectifs «qualité» relatant l'assurance qualité chimique et pharmaceutique.
- S : objectifs «sécurité» relatant les études précliniques in vitro et in vivo.
- E : objectifs «efficacité» relatant les études cliniques sur les sujets humain.
- M : objectifs «multidisciplinaires» c'est-à-dire ceux qui ne trouvent pas uniquement dans une précédente catégorie. [9]

### b. Pharmacopées :

*La Pharmacopée* est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.



Le rôle de *la Pharmacopée* est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Ces normes font autorité pour toute substance figurant dans *la Pharmacopée*; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

*La Pharmacopée* est indispensables à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés des contrôles qualité et aux services d'enregistrement des médicaments.

*La Pharmacopée américaine (USP)* et *la Pharmacopée japonaise (JP)* sont, avec *la Pharmacopée européenne*, les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes (ICH).

D'autres pharmacopées, sans avoir le même statut juridique, sont publiées par différents états du monde. [9]

c. Les normes ISO :

*International Standard organization* est le nom de l'organisation internationale de normalisation. Créé en 1947, cette organisation gouvernementale a pour mission principale de promouvoir le développement de la normalisation au niveau international en vue de faciliter les échanges de biens et de services entre les nations et de développer la coopération dans les domaines intellectuels, scientifiques et économiques.

Le besoin de confiance dans la capacité des entreprises à satisfaire leurs clients a conduit un certain nombre de donneurs d'ordre à exiger de leurs fournisseurs des dispositions visant à l'assurance de la qualité. Elles sont aujourd'hui utilisées pour la certification des systèmes qualité des entreprises. [9]

## 1.5. AMM et les validations :

### A. Définition de l'AMM :

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- Pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Toxicologique ;
- Pharmacologique ;
- Clinique.

Il doit être présenté au format européen « CTD » (Common Technical Development).

Le premier, le dossier pharmaceutique, a pour objectif de définir le médicament, de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini. Il comprend, par conséquent, les éléments suivants :

- Composition qualitative et quantitative ;
- Description du procédé de fabrication ;
- Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement ;
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis ;
- Contrôles des produits finis;
- Description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Du fait que chaque médicament est un cas particulier, des explications doivent être données pour justifier les choix qui ont conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications reposent essentiellement sur les données des recherches antérieures faites sur le produit, dont en particulier les études galéniques et analytiques approfondies dites de *préformulation*, réalisées au cours de la période de conception. Au cours de ces études, il est tenu en compte des recherches faites pour l'établissement des autres parties du dossier d'AMM (pharmacocinétique, biodisponibilité et marge thérapeutique) ainsi que des contraintes réglementaires, technologiques et économiques.

Un point très important à retenir : les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des unités du lot prototype, d'où

l'importance de décrire ce dernier avec précision pour pouvoir le reproduire. En routine, c'est-à-dire sur chaque lot de fabrication, ce sont des essais de substitutions physicochimiques qui permettent de vérifier la qualité constante du médicament. [2]

### B. Renouvellement et modification de l'autorisation

L'AMM est délivrée initialement pour une durée de cinq ans. Elle peut être renouvelée à la demande du titulaire après un examen reposant sur une mise à jour des dossiers pharmaceutique, toxico-pharmacologique et clinique. Après ce renouvellement, l'AMM est considérée comme valable.

Généralement la réévaluation s'effectue dans les cas suivant :

- Le changement de la formulation.
- Le changement de la source des matières premières.
- Le changement des excipients. [10].

Les lignes directives de la communauté européenne (CE) énoncent le principe « toute modification d'un des éléments d'une AMM, quelque soit son importance, doit être préalablement autorisée ».

Ces modifications sont considérées comme des variations qui peuvent avoir un impact sur le produit fabriqué ; ces variations sont répertoriées en deux types :

#### a. Les variations type I :

Ce sont les changements mineurs sans impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité approuvée du produit, pour ce type de variation :

- Le fabricant doit démontrer que le changement n'affecte pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit et que les propriétés pharmaceutiques n'ont pas été modifiées.
- Les données de validation devront être fournies.

Cette variation est divisée en fait en deux types :

✓ La modification type IA :

C'est toute variation administrative ou technique ne nécessitant pas d'évaluation préalable mais une simple vérification de la conformité de la modification par rapport aux conditions prévues, parmi ces modifications :

- Changement du nom ou de la raison sociale et/ou l'adresse du titulaire d'AMM.
- Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots.

✓ La modification type IB :

Toute modification nécessitant une évaluation technique et répondant aux critères et aux conditions générales prévues, on peut citer par exemple :

- Le remplacement ou l'ajout d'un site de production de produit fini.
- Le changement de nom du médicament.
- Le remplacement d'un excipient par un excipient comparable.
- Le changement de la durée de conservation du produit fini.
- Le changement du fournisseur du principe actif.

**Donc la fabrication du Birodogyl 1.5MUI/250mg comprimés pelliculés est soumise à la variation type IB.**

b. Les variations types II :

C'est des variations dites majeures ; elles regroupent les modifications qui ne répondant pas aux critères et conditions générales prévues pour les variations type IA et IB, citant par exemple :

- Changement dans le procédé de fabrication du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse).
- Le changement dans la composition du produit fini.
- Le changement de conditionnement primaire.

La demande de modification des termes de l'AMM doit comporter tous les renseignements utiles, les données justifiant la modification demandée ainsi que l'ensemble des documents modifiés suite à la demande. [32].

### C. CTD : Common Technical Document ou document technique commun

C'est le dossier scientifique et technique d'un produit pharmaceutique, qui sert à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament.

Comme son nom l'indique "document technique commun", le CTD a pour principal intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde (en tout cas les plus importantes : Europe, USA et Japon).

Le CTD a été mis au point par l'Agence européenne du médicament(EMA) et son équivalent américain la FDA (Food and Drug Administration); Il est géré par l'ICH (International Conference of Harmonization) qui harmonise certaines parties de la réglementation des médicaments.

Aujourd'hui le format CTD est obligatoirement utilisé pour une nouvelle demande d'AMM dans un pays européen.

Le format CTD se compose de 5 modules.

**Module 1 :** est **administratif** et ne fait pas vraiment partie du CTD car il est spécifique à chaque région.

**Module 2 :** regroupe les **Résumés** des modules 3, 4 et 5 et justifie les paramètres et toutes les conclusions.

**Module 3 :** est le module **Qualité**. On y trouve le procédé de fabrication de la substance active et celle de produit fini, les annexes, informations communautaires supplémentaires.

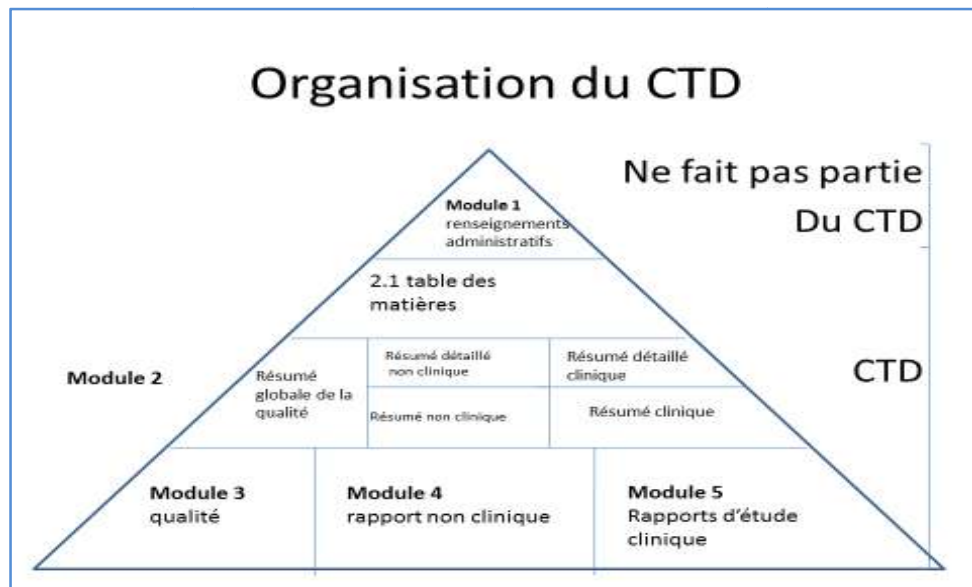
**Module 4 :** concerne la **sécurité**, il contient les informations précliniques (ou non-cliniques), c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal pour une étude toxicologique.

**Module 5 :** concerne **l'efficacité**, il contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme ; mais aussi après commercialisation les données de pharmacovigilance .

**Pour les produits génériques :** Le format CTD contient tous les modules cités ci-dessus sauf pour :

Module 4 : non applicable. Et Module 5 : étude de bioéquivalence.

Le CTD doit servir de trame "universelle" pour les produits touchant au domaine pharmaceutique.



**Figure 1.2:Le triangle de CTD**

## 1.6. La maîtrise des changements sur un site de production (Change Control) :

### A. Définitions:

Comment peut-on définir un changement ou une modification?

Le dictionnaire de la qualité définit un changement comme « une modification d'un caractère ou le fait de changer un objet », et une modification comme « une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi » [36]

### B. La gestion des modifications: définition et référentiels :

L'activité d'un établissement pharmaceutique de fabrication doit être parfaitement définie et documentée. Cependant, cette activité n'est pas figée, elle est susceptible d'évoluer, d'être modifiée. Ces évolutions sont prises en compte par les BPF.

a. Définition de la maîtrise des changements dans les BPF:

Le Change Control est défini aux points 43 et 44 de l'annexe 15 des GMP et dans la ligne directrice n°15 des BPF intitulée «Qualification et validation ». Elles prévoient:

Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre, en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode, de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé.

Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.

Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées. [1]

On trouve également une définition synthétique de la maîtrise des changements dans le glossaire de ces LD: c'est un « Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure. » [1]

De ces deux définitions, on peut définir 4 Caractéristiques fondamentales concernant la maîtrise de changement:

- Domaine d'application : Les changements susceptibles de modifier la validité du système
- Système formel : La démarche doit être définie dans une procédure et parfaitement documentée
- Evaluation du risque par des personnes ayant les compétences nécessaires
- Actions à mener pour garantir le maintien de la validité du système

b. La gestion des modifications dans la réglementation algérienne:

Selon le journal officiel Algérien N°53 du 12 Juillet 1992, les modifications sont décrites dans l'article 24 comme suit: «Le responsable de la mise sur le marché doit soumettre au ministre chargé de la santé, pour autorisation éventuelle, toute modification qu'il se propose d'apporter à un produit enregistré, notamment les modifications de conditionnement, d'étiquetage, les modifications d'excipients, la modification de la durée de stabilité, les extensions ou restrictions d'indications thérapeutiques et les modifications de' contre-indications ou de précautions d'emploi ».

C. Implication de l'assurance qualité dans la maîtrise des changements:

a. Définition de l'assurance de la qualité:

Les BPF définissent l' 'AQ comme étant «un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.»[1]

b. Rôle de l'assurance qualité dans la maîtrise du changement:

L'implication de l'AQ dans le contrôle des modifications est multiple. L'AQ est le gestionnaire principal du système de maîtrise des changements. En plus de la gestion des procédures de contrôle des modifications, l' 'AQ est responsable de l'évaluation de l'impact des modifications, du respect des référentiels réglementaires durant la réalisation des actions et du suivi de la mise en place des modifications jusqu'à la clôture du projet. [36]

D. Domaine d'application du Change Control:

a. La notion de modification dans le dictionnaire de la qualité:

Une modification ou changement est défini dans le dictionnaire de la Qualité comme étant «une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi. C'est une transformation pouvant affecter la sécurité, la fiabilité, l'utilisation, la maintenance d'un bien existant.



C'est aussi un changement ou une évolution technique qui affecte les caractéristiques opérationnelles, fonctionnelles ou physiques d'un produit, ces caractéristiques ayant été exigées par l'utilisateur ou le client».

b. Les causes des modifications:

Ils sont regroupés en 3 grandes catégories:

Les Causes possibles peuvent être regroupées en 3 grandes catégories :

1. Exigences Réglementaires :

La parution de nouvelles réglementations ou la mise à jour de la réglementation existante peut être à l'origine d'un changement

2. Raisons Economiques et organisationnelles :

Au niveau des fournisseurs de l'établissement pharmaceutique les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement sont inévitables.

En effet, les fournisseurs sont soumis aux mêmes types de contraintes économiques que le fabricant de médicaments.

Les modifications sont d'origines diverses, mais ont presque toujours un impact sur la fabrication du médicament. Une de ces modifications peut être le changement d'un procédé de fabrication ou d'un équipement critique entraînant une modification des spécifications de la matière (présentation de l'excipient non plus en bloc solide mais en pastilles par exemple).

Un autre exemple est le changement du site de fabrication au sein d'une même entreprise pour rationaliser la production ou la restructurer.

Ce changement peut par exemple imposer un changement de procédé de fabrication.

Dans tous les cas, le fabricant de médicaments doit assurer la reproductibilité de la qualité du médicament et donc intégrer chaque changement à son système de gestion des modifications.

3. Progrès de la science et évolution technique [36]

### E. Les acteurs :

Les acteurs intervenant dans la gestion des modifications sont :

#### a. Le demandeur :

La demande de change control est émise par :

- la personne qui souhaite mettre en place la modification lorsqu'elle est demandée en interne,
- la personne qui reçoit l'information lorsqu'elle est imposée par l'extérieur, un fournisseur par exemple

En fonction de l'organisation retenue par l'entreprise pour le change control, la personne émet la demande de modification soit directement soit par l'intermédiaire de son responsable hiérarchique.

#### b. Les examinateurs :

La demande est examinée par, comme précisé dans les BPF, « des représentants qualifiés des disciplines concernées ». Ces personnes sont regroupées sous le terme de « Comité de maîtrise des changements »

C'est un groupe multifonctionnel qui comporte des membres permanents (Assurance qualité, Affaires réglementaires, Contrôle Qualité, Production) et des experts selon la nature du changement proposé.

Il évalue la demande et détermine le plan d'action. La logistique (documentation, transmission des informations,...) est assurée par le service de gestion des changements et, dans les structures de taille plus réduite où un service entier n'est pas forcément dédié à la gestion des changements, elle est assurée par le service Assurance Qualité.

#### c. Les exécutants :

Un responsable est désigné pour chaque action définie.

Il doit réaliser l'action dans les délais impartis.

d. Le chef de projet :

Le chef de projet est le responsable du suivi du plan d'action.

L'objectif est de coordonner les différentes actions et d'informer le service de gestion des changements et de l'avancée de la modification.

Ce chef de projet peut être le demandeur ou une personne du service Assurance Qualité.

La gestion des modifications sur un site de production pharmaceutique est à la fois une garantie de la conformité réglementaire et un outil de management de la qualité.

Toute l'entreprise est à un moment ou à un autre impliquée dans cette démarche de gestion des modifications. [36]

## CHAPITRE 2 :

### CONCEPTE DE LA VALIDATION

#### 2.1 Historique de la validation :

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

En 1962, aux États-Unis, la thalidomide qui a été prescrit pour traiter les nausées matinales chez les femmes enceintes, a provoqué en Europe des malformations congénitales rares, connue sous le nom phocomélie. L'amendement réglementaire exige alors que les fabricants de médicaments démontrent l'efficacité et la sécurité de leurs produits, déclarent les effets indésirables à la FDA et diffusent clairement aux médecins les avantages et les risques du médicament.

En 1970, Le concept de validation a été proposé par deux fonctionnaires de la FDA, Ted Byers and Bud Loftus, afin d'améliorer la qualité des produits pharmaceutiques suite à nombreux problèmes, tels que des comprimés de teneur non uniforme, fortement dosés et des procédures de stérilisation insuffisantes.

Des termes tels que la validation, du protocole et de qualification ont commencé à être utilisés.

C'est dans les années 1980 que les organismes de validation ont été créés et ont commencé à interagir avec les autres groupes traditionnels tels que la recherche, la production, la fabrication, et assurance de la qualité. [16], [23], [29].

## 2.2. Qu'est-ce qu'une validation ?

**L'OMS** a proposé la définition suivante pour la validation du procédé : « La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation. Il faut montrer que chaque étape du processus de fabrication d'un produit médicamenteux se déroule comme prévu. Les études de validation vérifient les systèmes dans les conditions extrêmes auxquelles on peut s'attendre au cours du processus de façon à prouver que la situation reste toujours sous contrôle. Une fois que le système ou le procédé ont été validés, leur maîtrise est censée être acquise définitivement, dans la mesure où aucune modification n'intervient. En cas de modifications, de problèmes, de remplacement du matériel ou de déplacement de celui-ci, il faut entreprendre une revalidation. Le matériel et les processus critiques font l'objet d'une revalidation systématique à intervalles réguliers pour établir que le procédé reste bien maîtrisé. » [8]

**Définition selon La FDA:** « La validation du procédé consiste à établir des preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un processus spécifique (comme la fabrication des médicaments) est capable, avec répétabilité, de fournir un produit conforme à ses spécifications prédéterminées et aux caractéristiques de qualité »

**Définition selon EMEA:** « La validation du procédé de fabrication correspond à l'assurance et la preuve documentée qu'un procédé est capable de produire de manière reproductible un produit fini de qualité requise. ».

**Définition selon l'AFSSAPS:** « La validation, dans son terme général, est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés» [1],[6],[23].

### 2.3. Pourquoi valider ?

La validation est une exigence réglementaire pour la fabrication des produits pharmaceutiques, les produits biologiques et les dispositifs médicaux, elle apporte beaucoup de bénéfices aux industries pharmaceutiques, entre autre :

#### A. Assurance qualité :

- Assurer que toutes les unités produites ont la qualité requise, sont efficaces et sûres.
- Contrôle des processus.
- Vérifier les systèmes dans les conditions extrêmes auxquelles on peut s'attendre au cours du processus de façon à prouver que la situation reste sous contrôle.

#### B. Réduire les coûts (raisons économiques) :

- réduire les risques de pertes financières dues aux défauts.
- Cibler et diminuer le nombre des contrôles.
- Réduire le nombre des tests de routine.
- Diminuer les coûts de production.
- Diminution des rejets, des retraitements et des re-tests du fait de la maîtrise des procédés.

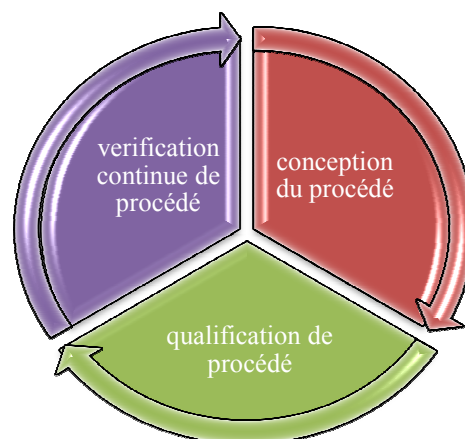
#### C. La conformité avec les exigences réglementaires

- les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- Pour les inspections pharmaceutiques : Audits.
- Recommandations et lignes directrices. [18]

### 2.3. Le cycle de vie de la validation :

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 est aussi en adéquation avec les documents fournis par la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) comme : Les guidelines Q8, Q9, Q10

- A. Conception du procédé ou phase de pré validation** : elle couvre toutes les activités liées à :
- ✓ La recherche et au développement du produit.
  - ✓ La formulation et la composition du produit.
  - ✓ L'établissement d'une stratégie de contrôle.
  - ✓ L'établissement des conditions de stabilité.
- B. Qualification du procédé ou phase de validation proprement dite** : pour confirmer que le procédé est capable et qu'il permet de fabriquer des produits satisfaisants, même dans les conditions les plus défavorables.
- C. Vérification continue du procédé ou phase de maintien de la validation**: pour fournir l'assurance continue que le procédé est sous contrôle pendant la production de routine par des procédures qualité et une amélioration continue.[18],[19],[20],[21],[22].



**Figure 2.1 : Le cycle de vie de la validation**

## 2.5. Organisation de la validation :

La direction désigne un responsable de la validation chargé de former le groupe de validation (équipe ou comité) dirigé par un chef de groupe et constitué de représentants des principaux services: développement, production, assurance et contrôle de la qualité

Le groupe de validation prépare un programme qui détermine le champ de ses activités, ses priorités, le calendrier et les ressources nécessaires.....

Ce programme est soumis à l'examen et à l'approbation des services concernés puis examiné et approuvé par le responsable de la validation. [2], [4].

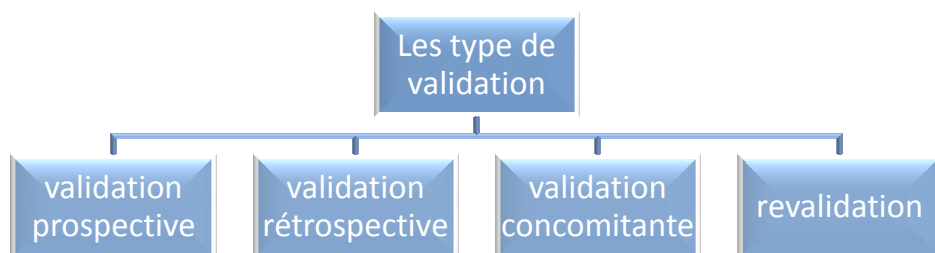
## 1.6. Plan directeur de validation :

Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents. Le PDV doit être un document bref, clair, concis et doit comporter au minimum les données suivantes :

- a) Politique de validation ;
- b) Structure organisationnelle des activités de validation ;
- c) Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- d) Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- e) Planification et programmation ;
- f) Maîtrise des changements ;
- g) Référence aux documents existants. [1]

## 2.7. Les différents types de validation :

Selon le moment où il est effectué par rapport à la production, la validation peut être prospective, concomitante, rétrospective et la revalidation (répétée la validation). [4], [18], [19], [21], [22], [23].



**Figure 2.2 : Les différents types de validation**



#### A. La validation prospective :

C'est une validation réalisée au cours de **l'étape de développement** de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un **procédé modifié**, comportant des modifications importantes comme : quantités de matériaux, la taille de l'équipement, processus de fabrication et les paramètres pouvant influencer les caractéristiques du produit. Tous les équipements, l'environnement de production et des méthodes analytiques pour être utilisés doivent être entièrement validés. Le personnel participant aux travaux de validation devrait avoir reçu une formation appropriée. [24].

#### B. La validation rétrospective :

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas applicable.

Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective pour être conforme aux exigences réglementaires.

La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé.

Cette Validation n'est évidemment pas une mesure d'assurance de la qualité en elle-même et ne doit jamais être appliquée à de nouveaux procédés ou produits.

#### C. La validation concomitante ou simultanée :

La validation simultanée est réalisée pendant la production routine des produits destinés à la vente. Cette méthode n'est efficace que si la phase de développement a donné lieu à une bonne compréhension des principes fondamentaux de la procédure. Elle est accompagnée d'une analyse de tendance y compris la stabilité doit être effectuée dans une mesure appropriée tout au long de la vie du produit. Validation concomitante peut avoir l'approche pratique dans certaines circonstances. Par exemples :

- Quand un processus préalablement validé est transféré à un autre fabricant ou à un autre site de fabrication.
- Lorsque le produit fabriqué diffère d'un produit précédemment validé avec le même rapport d'ingrédients actifs / excipient.
- Lorsque le nombre de lots utilisé lors de la validation rétrospective n'étant pas suffisant pour obtenir un degré élevé d'assurance démontrant que le processus est entièrement sous contrôle.

- Lorsque la quantité de lots produits sont limités (par exemple les médicaments orphelins).

Il est important dans ces cas, que les systèmes et l'équipement qui seront utilisés ont été entièrement validés précédemment. La justification de la conduite validation concomitante doit être documentée et le protocole doit être approuvé par l'équipe de validation.

Le niveau de contrôle en cours de procédé et à libération devrait être supérieur au niveau appliqué pour des productions de routine, et devrait être seulement réduit aux niveaux ordinaires une fois que le procédé aura été validé. On ne considère généralement qu'un minimum acceptable de trois lots consécutifs où les paramètres convenus donnant enfin le produit de la qualité souhaitée.

#### D. La revalidation :

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

On peut distinguer deux grandes catégories de revalidation:

- Revalidation à la suite d'un changement pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit.
- Revalidation périodique à intervalles déterminés.

##### a. La revalidation suite à une modification :

Une revalidation doit avoir lieu à la suite de toute modification d'une méthode de fabrication et/ou d'une procédure standard pouvant avoir une incidence sur les caractéristiques de performance du produit.

Ces modifications peuvent porter sur les matières premières, les articles de conditionnement, le procédé de fabrication, le matériel, les contrôles en cours de fabrication, les zones de fabrication ou les services.

Toute modification demandée doit être examinée par un groupe de validation compétent qui jugera si la modification justifie une revalidation.

Une revalidation à la suite d'une modification doit comporter les mêmes épreuves et opérations que la validation initiale, y compris en ce qui concerne les différentes phases du procédé et le matériel utilisé.

Le besoin de revalidation doit être évalué et documenté, en prenant en considération les données historiques du produit, les changements du procédé, les exigences réglementaires. La revalidation ne doit pas être autant étendue que la validation initiale lorsque la situation n'exige pas de répéter tous les aspects de la validation originale.

Certaines modifications nécessitent une revalidation sont indiquées ci-après :

- Changement de matière première : des changements dans les propriétés physiques, comme la densité, la viscosité, la granulométrie ou la forme cristalline des principes actifs ou des excipients peuvent avoir une incidence sur les propriétés mécaniques du produit, d'où un risque d'effet défavorable sur le procédé ou sur le produit.
- Changement de fabricant de principe actif (**dans ce contexte s'inscrit notre thèse**).
- Des changements dans les articles de conditionnement : comme le remplacement du verre par des matières plastiques, peuvent obliger à modifier le procédé de conditionnement et avoir une influence sur la stabilité du produit.
- Les changements touchant le procédé : par exemple une modification de la durée de mélange, de la température de séchage ou du temps de refroidissement peuvent avoir un effet sur les étapes ultérieures du procédé et sur la qualité du produit.
- Les changements concernant le matériel, notamment les instruments de mesure peuvent avoir une incidence sur le procédé et le produit.
- Modifications apportées à l'usine ou à l'installation ainsi que réorganisation des zones de production peuvent entraîner des changements dans le procédé.

b. La revalidation périodique :

Il est bien connu qu'un procédé peut subir des modifications progressives, même si le personnel est expérimenté et travaille correctement en respectant les modes opératoires établis. De même, l'usage du matériel peut entraîner des changements progressifs.

En conséquence, il est souhaitable de procéder à des revalidations périodiques, même si aucun changement n'a été introduit volontairement.

La décision de procéder à une revalidation périodique doit être fondée principalement sur l'examen des données historiques (données obtenues lors des essais effectués en cours de fabrication et sur le produit fini depuis la validation la plus récente), de façon à vérifier que le procédé est bien maîtrisé.

## 2.8. Les documents de validation :

La documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité.

Elle représente des écrits clairs qui évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot.

Un programme de validation efficace doit s'accompagner d'une documentation qui peut être référencée. La documentation complète fournit un raisonnement approprié du produit, du procédé et des essais. Elle devrait contenir toutes les informations qui ont été produites pendant le développement complet du produit jusqu'au processus de validation.

Pendant la phase de validation, trois types de documents serviront de référence : le plan maître de validation (VMP), le protocole et le rapport de validation.

### A. Le plan maître de validation (VMP) :

Le plan maître de validation est un document bref et clair, dans lequel les éléments clés d'un programme de validation doivent être définis et documentés.

Il est utilisé comme un guide au sein de l'industrie pharmaceutique.

Il couvre l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le moment de ces validations. [14]

### B. Le protocole de validation:

Le protocole est un document qui décrit les différentes étapes de production des lots de validation, il comprend des informations générales développées, explique les raisons et les objectifs de l'étude, donne une description complète des méthodes à suivre, fixe les paramètres à mesurer, décrit la manière d'analyser les résultats et fournis des critères d'acceptation déterminés au préalable pour tirer des conclusions.

Les protocoles de validation sont importants pour garantir l'obtention des preuves documentées démontrant que les performances d'un élément du matériel, d'un système, d'un procédé ou d'une méthode sont constantes au niveau spécifié.

Ce dernier doit être numéroté, signé et daté, et doit contenir au minimum les informations suivantes :

- Les objectifs.
- Les membres de l'équipe de validation, leurs qualifications et responsabilités.
- Le type de validation.
- Le nombre et la sélection des lots qui doivent être dans l'étude de validation.
- Une liste de tous les équipements à utiliser.
- La formulation de la spécialité à valider.
- Description des étapes de fabrication.
- Les paramètres critiques de procédé.
- Plans d'échantillonnage et étude de stabilité. [8].

C. Le rapport de validation:

C'est un document dont lequel sont rassemblées les valeurs des paramètres critiques utilisés lors de la production des lots de validation, les résultats des différents tests effectués ainsi que les résultats des études de stabilité.

Il peut contenir de proposition d'amélioration des procédés et/ou du matériel.

Aucun produit issu de la validation des procédés ne pourra être libéré si le rapport de validation n'a pas été approuvé par l'assurance qualité.

## CHAPITRE 3:

### LES PROCÉDES DE FABRICATION ET LE CONTRÔLE DES COMPRIMÉS PELLICULÉS

#### 1.4. Généralités :

Principales avantages : la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments.

#### 2.4. Étapes de fabrication d'un comprimé pelliculé :

##### a. Pesée

La pesée est un acte très important qui doit être effectué avec précision car toute erreur de pesée de la substance active ou des excipients peuvent engendrer un effet nocif sur l'organisme. Cette étape comprend :

- Pesée des fûts fournisseur vides et déterminer la masse nette du granulé mis en œuvre tel que :  $\text{Masse nette} = (\text{masse brute} - \text{masse fûts vides})$
- Réalisation des prélèvements dans le mélangeur. [11]

##### b. Le mélange à sec :

Le mélange est une opération fondamentale qui consiste à rendre homogène l'association de plusieurs substances (substance active et excipients).

Afin d'obtenir un mélange où chaque fraction /dose prélevé au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

Un bon mélange est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise et garantir ainsi la sécurité, l'efficacité et la reproductibilité de l'action du médicament. [2], [3].



**Figure 3.1: Photographie d'un mélangeur granulateur**

c. La granulation humide :

La granulation est une opération qui permet de transformer les particules de poudre obtenues précédemment en agrégats solides moins denses et plus sphériques appelés granules ou grains. Après le mélange à sec, on effectue une granulation humide en utilisant une solution de mouillage.

Une granulation idéale permet d'avoir :

- Un meilleur écoulement après séchage et calibrage.
- Une meilleure conservation de l'homogénéité.
- Une plus grande aptitude à la compression.
- Une porosité supérieure facilitant la dissolution des comprimés finis.
- Une réduction de la poussière et une densification de mélange de poudre. [2], [35].

d. Le séchage :

La dessiccation ou le séchage est une opération qui vise à éliminer par évaporation un corps liquide volatil contenu dans un autre corps non volatil. Le liquide est généralement l'eau, et le corps à sécher est un solide. Cette opération intervient à de nombreux niveaux dans la fabrication des médicaments, soit pour transformer un produit pâteux ou liquide en produit solide, soit pour éliminer l'eau, un facteur d'instabilité. [2]

e. Le calibrage :

Consiste à faire passer le granulé sec sur un tamis d'ouverture de maille spécifique afin d'obtenir un granulé de taille homogène. Une bonne granulométrie est ainsi importante car elle intervient sur la vitesse d'écoulement du grain. [2]

f. La Lubrification :

La lubrification du granulé se fait pour éviter que la poudre ne colle aux surfaces des Equipements et aussi à améliorer l'écoulement de la poudre. [2]

g. La Compression

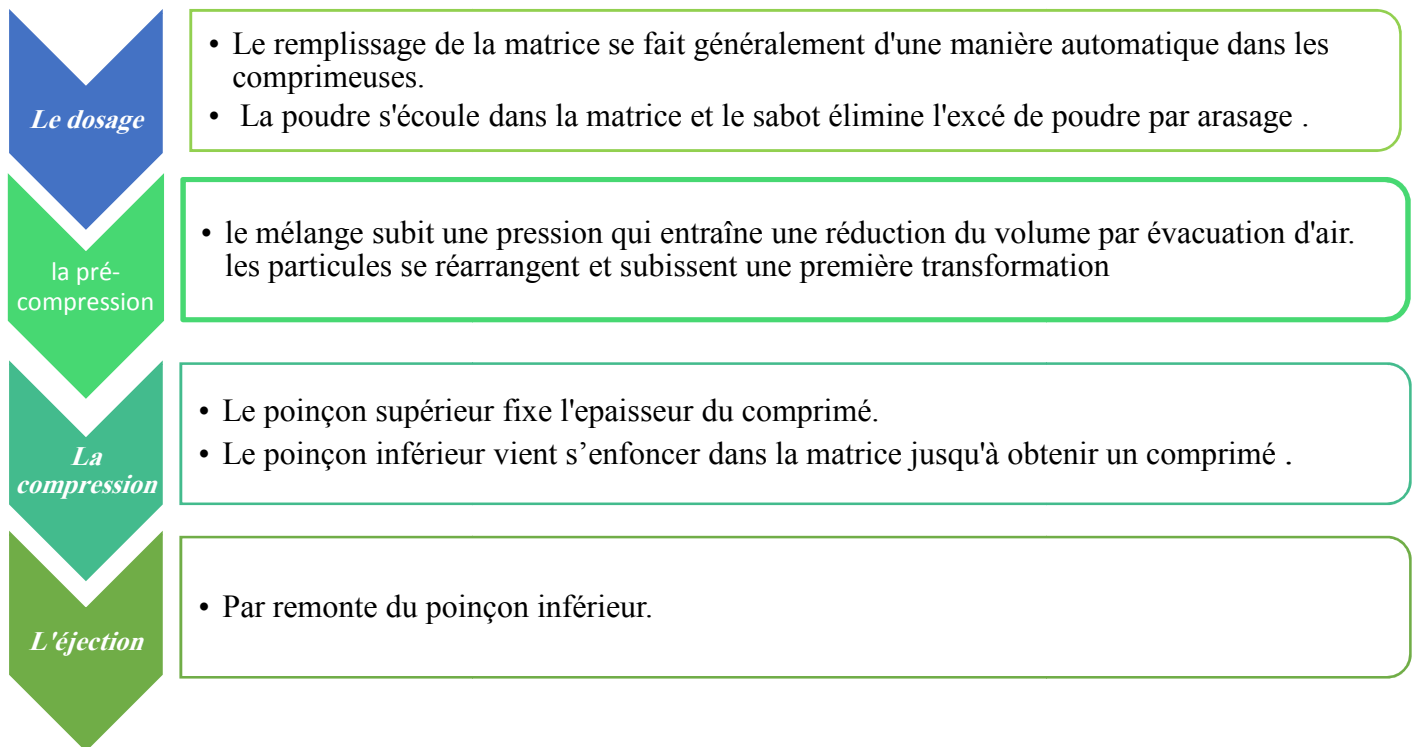
La compression constitue un des rares domaines de la production pharmaceutique où l'intervention humaine reste importante et prépondérante malgré la sophistication des systèmes de régulation automatique de presse modernes. De plus, elle constitue une étape intermédiaire dans le processus d'obtention du produit fini ; la compression transforme un mélange (poudre pour compression directe ou grain) en comprimé qui devra subir d'autres opérations avant sa mise sur le marché.

A chaque matrice correspond un jeu de poinçon supérieur et inférieur qui tournent simultanément avec cette dernière. [2]

La compression passe par les étapes suivantes :

1. Remplissage ou dosage;
2. Arasage;
3. Pré-compression;
4. Compression;
5. Ejection. [2]





**Figure 3.2: Les étapes de la compression**

#### h. Le Pelliculage

Cette technique consiste à enrober les comprimés nus avec un agent filmogène (opadry) qui forme une fine pellicule autour du comprimé. L'opadry a un rôle esthétique donnant l'aspect lisse du comprimé, il réduit l'émanation de poudre lors de conditionnement primaire, il aide aussi à la mise en blister car il permet aux comprimés de mieux glisser au niveau des alimentations. [27].

#### Paramètre opératoire du procédé de pelliculage :

1. paramètres de mouvement : il s'agit de la vitesse de rotation. Ces paramètres doivent être ajustés, en fonction de la charge des appareils. Le mouvement optimal doit en outre assurer le passage régulier de l'ensemble du support devant les buses de pulvérisation.

2. paramètre de pulvérisation : ces paramètres cruciaux regroupent les points suivants :

-débit de pulvérisation réglable par la vitesse de la pompe péristaltique qui alimente le pistolet;

-pression de pulvérisation et de leur positionnement par rapport à la surface du support en mouvement. La distance optimale définie doit être conservée d'un lot de production à l'autre pour garantir la reproductibilité des enrobages.

3. les paramètres de séchages : Le séchage est influencé par les caractéristiques de l'air admis dans la cuve matière : Le débit d'air d'entrée, sa température, son hygrométrie. Ces 3 facteurs doivent être constamment surveillés pour permettre un séchage efficace du support à enrober. [9]



**Figure 3.3: Photographie de la turbine de pelliculage**

#### i. Le Conditionnement

Le conditionnement est la dernière étape de la production pharmaceutique. Elle constitue une étape importante puisqu'elle garantit la stabilité du médicament et sa présentation au patient. Le conditionnement primaire et secondaire des comprimés sont effectués sur une **Thermo formeuse-encartonneuse**. Les cinq comprimés sont conditionnés dans un blister PVC/ALU, qui se fabrique dans le site en plusieurs étapes :

- 1- formation des alvéoles en PVC par thermoformage.
- 2- répartition des comprimés dans les alvéoles.
- 3- Collage de film aluminium par thermo-scclage.
- 4- Inscription de numéro du lot et la date de péremption sur le blister.

Les blisters sont conditionnés dans des étuis à raison de 02 blisters et 01 notice par étui. Les étuis pleins sont vignetés puis placés dans des caisses américaines identifiées. Des contrôles sur produit fini sont réalisés en début, milieu et fin de conditionnement. [3][25]

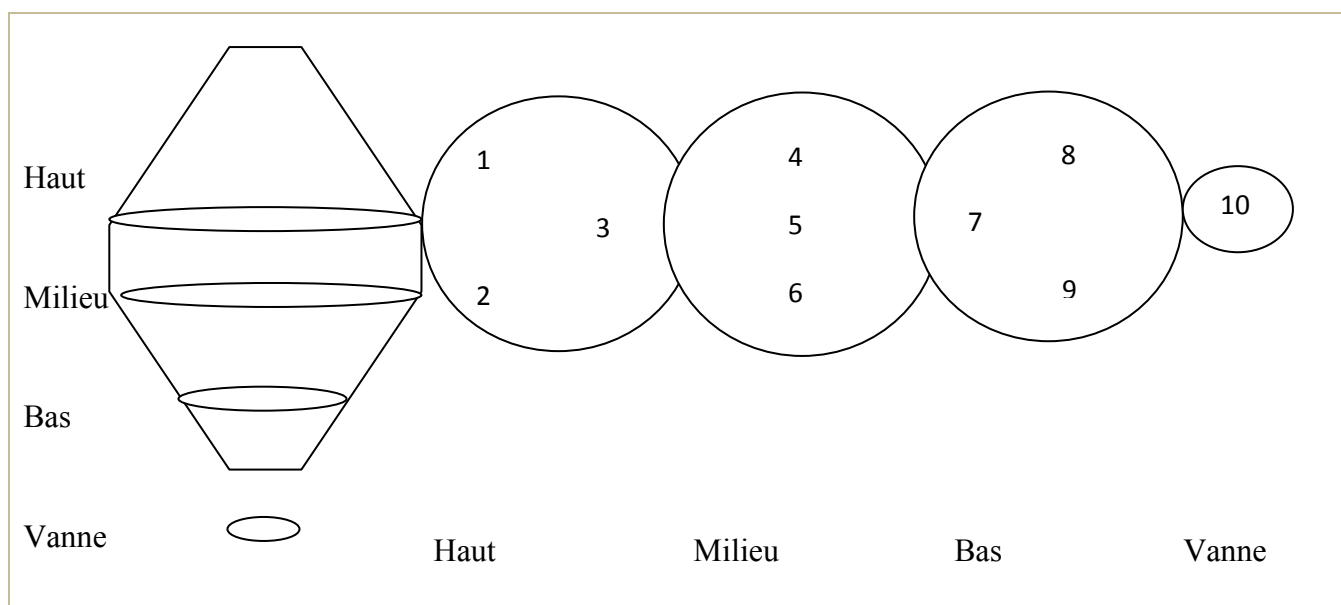
### 3.3. Les contrôles IPC :

Les contrôles sont effectués sur le grain lubrifié, puis sur les comprimés nus.

#### A. Les contrôles effectués sur le granulé :

##### a. Uniformité du titre en principe actif:

L'analyse de l'homogénéité du mélange a pour but de vérifier la bonne répartition du principe actif ainsi que l'absence de ségrégation ou de démêlage ; dix prélèvements sont effectués à 3 niveaux équidistants dans le mélangeur et sur la vanne (haut, milieu, bas et vanne). Le plan de prélèvement adopté est représenté par le schéma suivant :



**Figure 3.4: Le plan d'échantillonnage dans le mélangeur**

Ce test est effectué sur les 03 lots de validation.

Ce test n'est bloquant que pour les lots de validation. [5], [11].

##### b. Contrôle de l'humidité résiduelle :

Si l'humidité résiduelle est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé colle à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage).

-Si elle est trop faible : la cohésion des comprimés est insuffisants, ils sont plus friables et se clivent facilement. [26].



**Figure 3.5: Photographie d'un dessiccateur à infrarouge**

c. Propreté microbiologique

B. Les contrôles effectués sur les comprimés nus :

En cours de fabrication, les opérateurs réalisent à des intervalles de temps réguliers des contrôles, afin de s'assurer de la conformité du produit.

a. Contrôle de l'aspect :

On contrôle visuellement l'aspect de vingt comprimés qui doivent avoir les spécifications décrites dans le protocole de validation.

Les comprimés sont prélevés au réglage puis toutes les 15 minutes pour les 3lots de validation. [11]

b. Contrôle de la masse moyenne :

Les prélèvements pour la détermination des masses moyennes doivent être effectués lors des réglages (en sortie de presse) puis toutes les 15 minutes. Chaque prélèvement contiendra 20 comprimés. [11].



**Figure 3.6: Photographie d'une balance**

c. Contrôle de la masse individuelle :

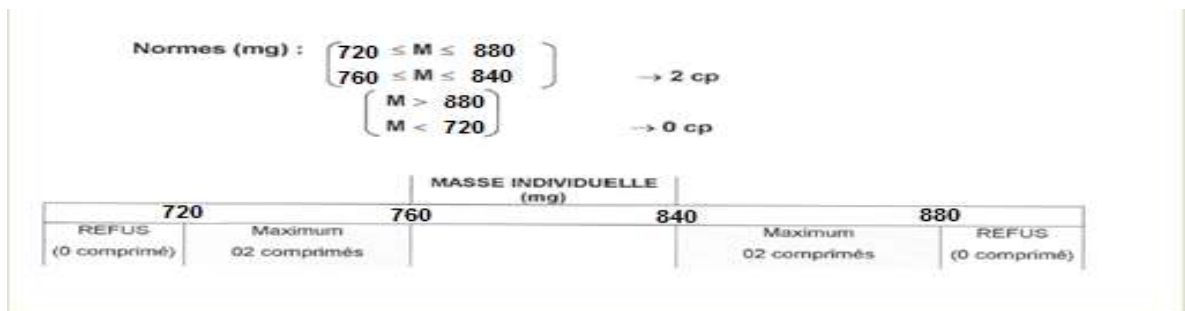
Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminez la masse moyenne.

Le prélèvement est effectué lors des réglages et toutes les 30 minutes.

Les spécifications de ce contrôle sont :

0/20 comprimés hors limites  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.

2/20 comprimés au maximum hors limites  $\pm 5\%$  de la masse moyenne. [11].



**Figure 3.7: Exemple d'une fiche IPC de la masse individuelle**

d. Contrôle de la dureté des comprimés :

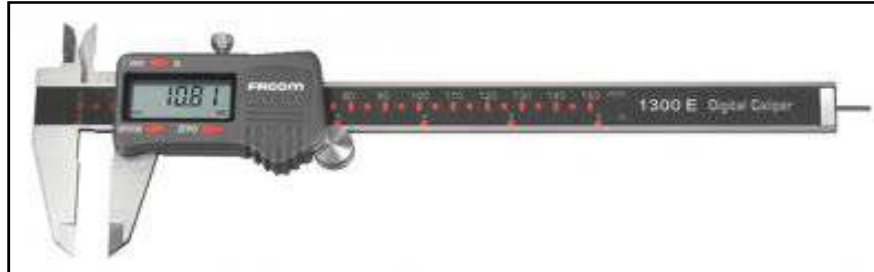
Les comprimés sont prélevés au hasard (au réglage puis toutes les 15 minutes) et sont placés individuellement entre deux mâchoires, dont l'une mobile va venir écraser latéralement le comprimé. [11].



**Figure 3.8: Photographie d'un duromètre**

e. Contrôle de l'épaisseur :

On vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide d'un pied à coulisse. Les prélèvements des tests d'épaisseur seront effectués lors des réglages et toutes les 30 minutes. Chaque prélèvement contiendra 10 comprimés. [11]



**Figure 3.9: Photographie d'un pied à coulisse numérique**

f. Contrôle de la friabilité

Les comprimés d'échantillon (prélevés lors du réglage puis toutes les deux heures) sont placés dans un appareil qui leur fera subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé.

Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai, peser, et placer dans un tambour (procéder à un réglage de 100 rotations), puis retirer les comprimés du tambour (les poussières libres sont éliminées comme précédemment) et peser à nouveau exactement.

La perte de masse doit être minimale sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. [5], [26]



**Figure 3.10: Photographie d'un friabilimètre**

g. Contrôle du temps de délitement (désagrégation) :

Cet essai se fait lors du réglage puis au démarrage et à la fin de la compression sur chaque lot de fabrication.

L'appareil est constitué par six tubes en verre. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées de 6 trous. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical (montée et descente). L'ensemble est plongé dans un bécher rempli avec 800 ml d'eau distillée à 37 °C. Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique.

Les comprimés doivent se désagréger au bout de 15 minutes, il ne doit rester aucune masse palpable sur les grilles. S'il reste une masse molle, on vérifie que celle-ci ne comporte pas de noyau dur.

Ce test permet de mesurer le temps que met le comprimé à se désintégrer afin de savoir si le principe actif se libère au bon moment et au bon endroit dans le corps humain. [5], [26].



**Figure 3.11: Photographie de l'appareil de test désagrégation**

h. Suivi de la dissolution :

La dissolution s'effectue dans un appareil à palette.

Introduire le volume  $v$  du milieu de dissolution (HCl 0,1N) dans les récipients de l'appareil et maintenir la température à 37°C.

Placer un comprimé dans chaque récipient, en prenant soin d'éviter la formation de bulles d'air sur la surface de l'échantillon et mettre l'appareil en marche à la vitesse spécifiée (50 tours/minute). Au bout d'un temps déterminé réaliser des prélèvements de l'échantillon du milieu de dissolution et procédez à l'analyse par HPLC. [5].



**Figure 3.12 : Photographie d'un dissolumètre**

i. Contrôle de la propreté microbienne :

C. Les contrôles effectués enfin de pelliculage :

On effectue des prélèvements en fin de pelliculage ainsi qu'au début, milieu et fin de conditionnement pour les contrôles physico-chimiques et microbiologique.

Les paramètres à contrôler sont les suivants :

- Caractères organoleptiques.
- Masse moyenne.
- Uniformité de masse
- Désagrégation.
- Propreté microbienne. [11].

D. Les contrôles effectués sur le produit fini:

Sur le produit fini, réaliser des prélèvements en début, milieu et fin de conditionnement.

Effecteur, ensuite, les contrôles suivants :

- Caractères organoleptiques.
- Uniformité de masse.
- Masse moyenne.
- Dissolution.
- Identification de la Spiramycine (par CCM).
- Identification du Metronidazole (par CCM).
- Dosage unitaire moyen en Spiramycine (par méthode microbiologique).



- Dosage unitaire moyen en Metronidazole (par UV).
- Identification du Dioxyde de titane.
- Temps de délitement
- Dosage des substances apparentées (par HPLC)
- Propreté microbienne. [11]

### 3.4. Etude de stabilité :

#### 1. Définition selon les ICH

«C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité».

Il existe trois types d'étude de stabilité selon les conditions de conservation (la température, l'humidité) et la durée minimale de l'étude à l'enregistrement.

	température	Humidité résiduelle	La durée
Stabilité accélérée	40°C	75%	6 mois
Stabilité intermédiaire	30°C	65%	6 mois
Stabilité réelle	25°C	60%	12 mois

**Tableau 3.1: Les types d'étude de stabilité**

Ces études ont pour objectif principal de contrôler le produit pendant toute sa durée de validité et même au-delà afin de vérifier que celui-ci reste conforme aux spécifications.

- ✓ Les études de stabilité accélérée :

Ces essais permettent d'augmenter la vitesse de dégradation chimique ou de changement physique pendant une période de 6 mois évalué chaque mois.

- ✓ Les essais en temps réel :

Ces essais se déroulent dans des conditions climatiques correspondant aux conditions de stockage des pays où sont commercialisés les médicaments pendant une période minimale

de 12 mois, renouvelable. L'Algérie est un pays appartenant à la zone 2, de climat méditerranéen. La fréquence des évaluations sont effectuée après 6 mois ,12 mois et puis une fois par an. [28].

2. Spécifications des contrôles de stabilité : ce sont les spécifications d'analyse du produit fini

**Tableau 3.2: Les paramètres a vérifié au cours de l'étude de stabilité. [11]**

Analyse	Spécifications
Caractères organoleptiques	Comprimés ronds, bombés, de couleur blanche à blanc crème, avec gravure "RPV106" sur une face et neutre sur l'autre face.
Uniformité de masse	Ecart hors $\pm 5\%$ : 02 cp Ecart hors $\pm 10\%$ : 00 cp
Cinétique de dissolution pour Spiramycine (par UV)	10 min $\geq 20\%$ 30 min $\geq 50\%$ 60 min $\geq 80\%$
Cinétique de dissolution pour Metronidazole (par UV)	10 min $\geq 20\%$ 30 min $\geq 50\%$ 60 min $\geq 80\%$
Temps de délitement	$\leq 30$ min
Dureté moyenne	$\geq 5$ kP
Dosage unitaire moyen en Spiramycine (par méthode microbiologique)	1,5 M.U.I $\pm 10\%$ (1,35 M.U.I – 1,65 M.U.I)
Dosage unitaire moyen en Metronidazole (par UV)	250 mg $\pm 5\%$ (237,5 mg – 262,5 mg)
Dosage unitaire moyen Spiramycine I, II et III	$\geq 85\%$
Substances apparentées de la (Par HPLC)	Pas de pic $<2,5\%$ sauf pour Spiramycine I, II et III
Propreté microbienne	Germes aérobies totaux : $\leq 1000$ UFC / g Levures et moisissures : $\leq 100$ UFC / g E. coli : Absent

## Problématique

La synthèse de principe actif n'est jamais identique entre deux sites de fabrication; en effet lors de la phase de purification du principe actif ou du broyage on peut avoir des résultats différents pour deux sites différents, de ce fait on peut avoir des tailles ainsi que des formes de particules qui diffèrent ; Ceci peut influencer sur le comportement de la poudre de principe actif lors de la granulation.

La structure cristalline des particules de principe actif peut différer d'un site à un autre ce qui peut influencer énormément sur le profil de dissolution du principe actif soit immédiatement en obtenant des particules peu soluble ou pas du tout soluble soit dans le temps (après une année par exemple) car la structure cristalline d'un des site fabriquant est moins stable que celle d'un autre, la structure moins stable est soluble dans le début mais du fait de son instabilité elle se transforme en une autre structure insoluble dans l'eau.

Donc il faut vérifier après changement du fournisseur que :

- ✓ Les paramètres utilisés pour la fabrication du comprimé sont toujours valable.
- ✓ Qu'il n'y a aucun impact sur la dissolution du principe actif immédiatement ou après une certaine période de conservation.
- ✓ Qu'il n'existe pas des nouvelles impuretés ou à des taux plus élevés que celle fixées par la pharmacopée suite au changement effectués.

Ce qui nous impose à refaire une validation du procédé de fabrication pour fixer de nouveaux paramètres et limites.

## CHAPITRE 4:

### VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DU BIRODOGYL<sup>®</sup> : CAS PRATIQUE

#### 4.1 Notions générales :

La fabrication d'un médicament comprend diverses étapes dont le but final est de rendre assimilable dans l'organisme des substances à effets thérapeutiques, de façon aussi acceptable que possible par le malade. Elle se fait par l'intermédiaire de diverses voies d'administration.

On citera schématiquement la fabrication de la spécialité Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg comprimé pelliculé (fabriqué sur le site de Winthrop Pharma Saidal/ Oued smar) :

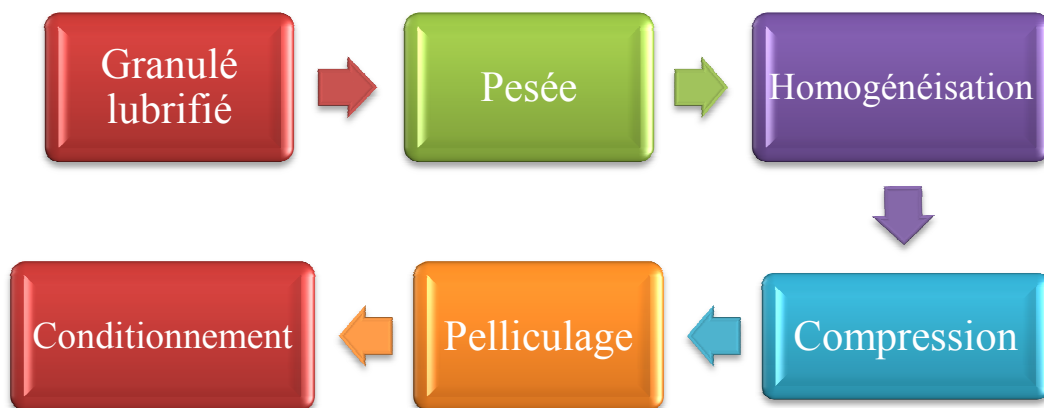


Figure 4.1: Les étapes d'un procédé de fabrication des comprimés pelliculés

A. Instructions générales :

Avant d'entamer la fabrication du Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg :

- Vérifier le vide de ligne : il est indispensable de s'assurer de l'absence de tout élément étranger et de prévenir ainsi tout risque de contamination croisée entre deux lots de produits finis.
- Vérifier la propreté des locaux et de matériaux.
- Etiqueter les équipements et les locaux.

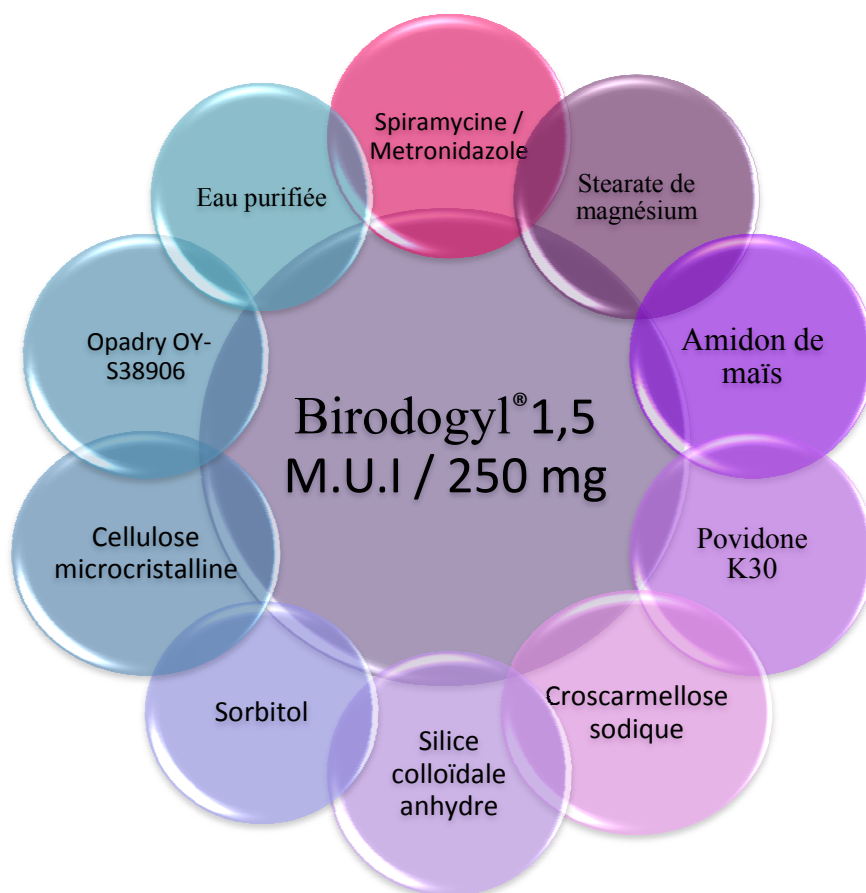
B. Description de produit :

Le Birodogyl<sup>®</sup> 1,5 M.U.I/250 mg est un comprimé pelliculé ronds Ø 14mm, bombés, de couleur blanche à blanc crème avec sur une face gravée «RPR 106» et neutre sur l'autre face.



**Figure 4.2: Photographie des deux phase du comprimé Birodogyl<sup>®</sup>**

### C. Composition et formulation :

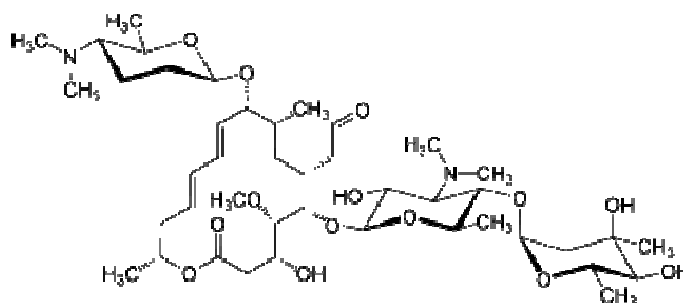


**Figure 4.3: La composition du Birodogyl® 1,5 M.U.I / 250 mg**

#### a. Principe actif :

Ce médicament est une association d'antibiotiques antibactériens : La Spiramycine et le Métronidazole

##### i. Spiramycine: Spiramycinum



**Figure 4.4: Schéma de la formule développée de spiramycine**

ii. Métronidazole :

## 1. La formule développée :

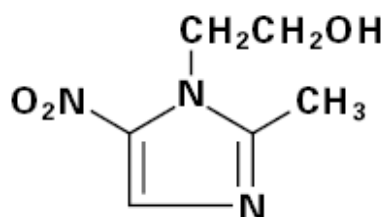


Figure 4.5:Schéma de la formule développée du métronidazole

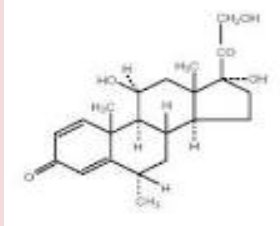

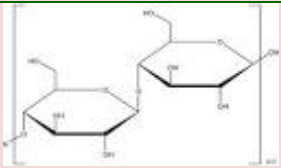
## 2. La structure tridimensionnelle




Figure 4.6:Scéma de la structure tridimensionnelle du métronidazole

b. Excipients :Tableau 4.1: Excipients entrant dans la formulation du Birodogyl<sup>®</sup> 1,5 MUI/250mg

Excipients	Fonctions	Formule chimique	Formule développée
Amidon de maïs	<b>Liant</b> / <b>Désintégrant</b>	$C_6H_{10}O_5)_n$	
Povidone K30	<b>Liant</b>	$(C_6H_9NO)_n$	

Croscarmellose sodique	Désintégrant		
Slice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement	SiO <sub>2</sub>	$\text{O}=\text{Si}=\text{O}$
Sorbitol	Agent de dissolution	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_2\text{OH} \\    \\  \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\    \\  \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\    \\  \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\    \\  \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\    \\  \text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> MgO <sub>4</sub>	
Cellulose microcristalline	Diluant	(C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> ) <sub>n</sub>	

c. Pelliculage :Tableau 4.2: Excipients de la solution de pelliculage du Birodogyl<sup>®</sup> 1,5 MUI/250 mg

Excipients	Fonctions	Formule chimique	Formule développée
Opadry OY-S38906 (hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane).	Agent de pelliculage		
Eau purifiée	Solvant de pelliculage	H <sub>2</sub> O	



## 4.2. Etapas de fabrication :

### A. Matériel et locaux :

Vérifier la propreté du matériel et des locaux.

Etiqueter le matériel et les locaux et joindre les fiches de nettoyage au dossier de lot. [12]

### B. La pesée :

Étape 1 : Pesée des matières premières de la phase de pelliculage

Suivre la procédure de pesée des matières premières en utilisant la plateforme SARTORIUS AH 609.

Après avoir pesé, identifier la matière puis déposer les sacs dans une cage palette.

Étape 2 : Pesée du granulé actif et Mélange final

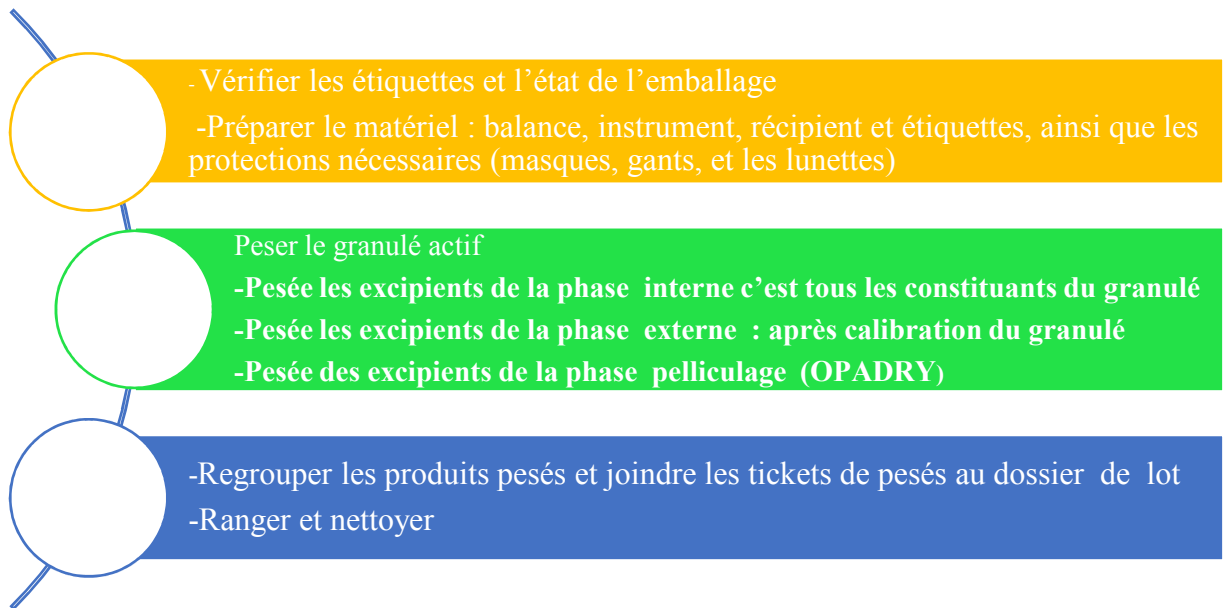
Peser la masse brute des fûts fournisseur de granulé lubrifié Spiramycine/Metronidazole sur le pèse palette AH 301.

Charger le granulé lubrifié dans le BIN 1200L du mélangeur CMA MX504.

Mettre le BIN sur le mélangeur à CMA MX504.

Joindre le double des tickets de pesée vérifiés et visés par l'agent de maîtrise au dossier de fabrication. [12]

Des précautions sont à prendre avant, pendant et après la pesé :



**Figure 4.7: La pesé des matières premières [11]**



**Figure 4.8: cabine de pesée**

### C. Mélange-Aération :

Les mélanges ont été effectués sur le mélangeur CMA MX504. Cette étape a pour buts de rompre les grumeaux et amas de poudre pour faciliter son écoulement.

Les valeurs des paramètres critiques dans cette étape sont résumées sur le tableau suivant :

N° du lot	Masse affichée par le mélangeur CMA (Kg)	Vitesse du mélangeur	Durée du mélange	Contenance du BIN
DV013N	401.7	10 Tours/min	02 min	1200L
DV014N	399.1	10 Tours/min	02 min	1200L
DV015N	401.2	10 Tours/min	02 min	1200L

**Tableau 4.3: résultat des masses pesées pour chacun des 3lots de validation**



**Figure 4.9: mélangeur CMA MX504**

D. La compression :

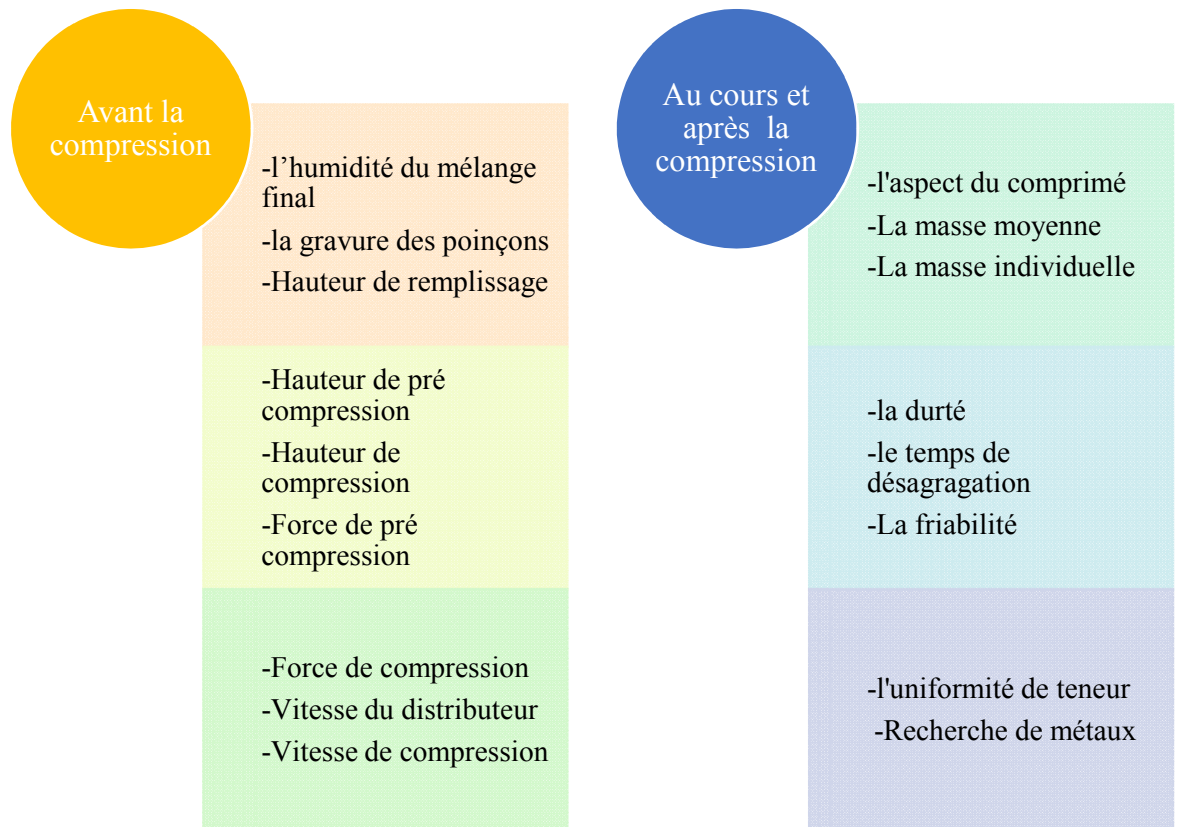
Transférer le mélange contenu dans les cuves en inox à l'aide de la potence de levage CMA à travers la trémie d'alimentation associée à la presse à comprimer KORSCH XL200 KM502 avec la came de 14 mm. le mélange est comprimé à une cadence de compression comprise entre 48 000 et 84 000 Cp/heure [11].

Les valeurs des paramètres critiques utilisés sont décrites sur les tableaux suivants : [12]

N° Lot	Vitesse du distributeur (RPM)	Vitesse de la tourelle	Hauteur de remplissage (mm)	Hauteur Pré compression (mm)	Hauteur compression principale(mm)	Force de pré compression KN	Force de compression KN
DV013N	45	53,4	7,50 - 7,51	2,01 - 2,81	2,96 – 3	4,4 - 3,4	6,7 - 5,6
DV014N	45	53,4	7,80	2,80	3	3,8	5,5
DV015N	30	53,4	8	2,75	3,06	4	2,3

**Tableau 4.4 : valeurs des paramètres critiques utilisés lors de la compression**

On doit vérifier ainsi : [11].



**Figure 4.10: Les paramètres à vérifier au cours de la compression**

Réceptionner les comprimés dépoussiérés et passés par le détecteur de métaux dans des fûts de stockage (équipés de sacs en polyéthylène) étiquetés et tarés.

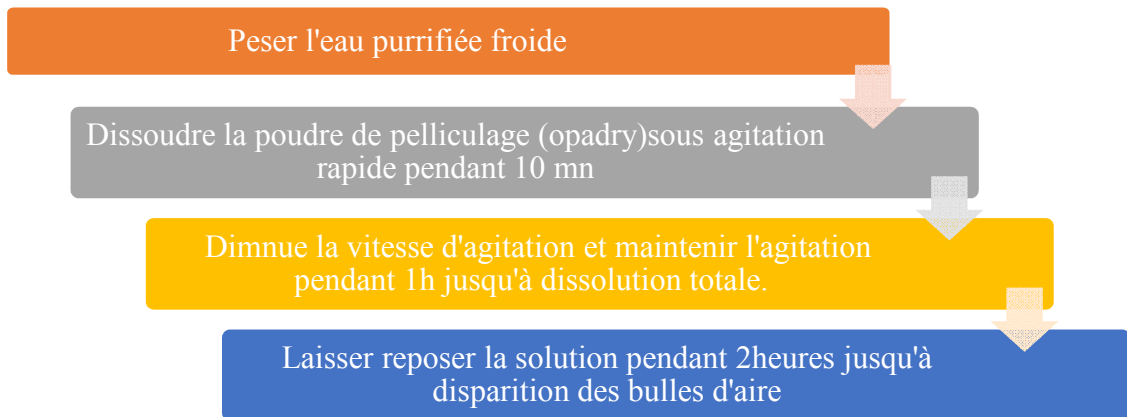


**Figure 4.11 : Presse à comprimer KORSCH XL200 KM502**

### E. Le pelliculage :

Cette étape a été effectuée sur la turbine de pelliculage **Sejong** la taille théorique de chaque fraction est de 150Kg. Le pelliculage se fait en plusieurs étapes : [2].

#### 1. Préparation de la solution de pelliculage :



**Figure 4.12: Préparation de la solution de pelliculage**

Les composants de pelliculage sont :

- Opadry : agent de pelliculage formé de :

1-Méthyle hydroxypropyl cellulose : polymère de pelliculage.

2-Polyoxyéthylène Glycol 6000 : agent plastifiant.

3-Oxyde de titane : agent opacifiant.

- L'eau purifiée : solvant de pelliculage.

Vérifier ainsi :

- ✓ Les masses des matières mises en œuvre (eau purifiée et l'opadry).
  - ✓ La vitesse d'agitation.
  - ✓ La durée d'agitation.
2. Introduire les comprimés nus du Birodogyl dans la cuve de la turbine de pelliculage.
  3. Préchauffer les comprimés jusqu'à obtention d'une température d'environ 44°C on fixe les paramètres suivants :
    - ✓ Température d'entrée de l'air.
    - ✓ Température de sortie d'air.
    - ✓ Dépression.

- ✓ Débit d'air.
  - ✓ Vitesse de rotation du tambour.
4. pulvériser le liquide de pelliculage sur les noyaux en mouvement ; on contrôle :
- ✓ La température d'air d'entrée.
  - ✓ La vitesse de rotation tambour.
  - ✓ la vitesse de rotation de la pompe de pulvérisation (en relation avec le débit de pulvérisation).
  - ✓ La pression d'air de pulvérisation dans chacun des pistolets.
5. Refroidir les comprimés pelliculés pendant 10 minutes environs ; On respecte les paramètres de refroidissement :
- ✓ La température d'air entrant.
  - ✓ La dépression.
  - ✓ L'entrée d'air (vitesse pompe).
  - ✓ La sortie d'air (vitesse pompe).
  - ✓ La durée de refroidissement.

Réaliser les prélèvements pour les contrôles de comprimés pelliculés au laboratoire. [11]

On retient comme paramètres de références pour le pelliculage les paramètres suivants :

Distance du pistolet d'atomisation (cm)	Pression d'atomisation pistolet 1 (bar)	Pression d'atomisation pistolet 2 (bar)	Pression d'atomisation pistolet 3 (bar)	Débit air entrant (m <sup>3</sup> /h)	
29	2.6	2.6	3.7	2600 – 2700	
Étape	Température d'entrée d'aire (°C)	Rotation Tambour	Température de Sortie d'aire à la fin de l'étape (°C)	Vitesse de la pompe de pulvérisation	Durée (min)
<b>Chauffage</b>	65 – 70	Auto	44.0	NA	20- 30
<b>Pelliculage 1</b>	63 – 68	2	43.2 – 43.5	10	20
<b>Pelliculage 2</b>	66 – 67	2.5	43.3 – 43.5	15	15
<b>Pelliculage 3</b>	69 – 70	3	43.5 – 44.0	20	95 – 115
<b>Séchage</b>	40	3	44.4 – 44.7	NA	10
<b>Refroidissement</b>	10	Auto	NA	NA	NA

**Tableau 4.5: Paramètres de références pour le pelliculage**



**Figure 4.13: solution de pelliculage**



**Figure 4.14: turbine de pelliculage**

F. Le conditionnement :

Le conditionnement primaire et secondaire des comprimés est effectué sur la Thermo formeuse-encartonneuse **Marchesini TM 606**.

Les valeurs des paramètres utilisés sont décrites dans le tableau suivant : [12]

Numéro de lot	Température de thermoformage °C	Température de thermo scellage °C	Cadence de la mise en blister (coups/min)
DV013N	135	170	30
DV014N	140	170	30
DV015N	140	170	30

**Tableau 4.6 : valeurs des paramètres utilisés lors du conditionnement**

Valeurs validées : [12]

Température de thermoformage °C	Température de thermo scellage °C	Cadence de la mise en blister (coups/min)
140°C +/- 5°C	170+/- 5°C	30

Tableau 4.7: valeurs validées



Figure 4.15: Thermo formeuse-encartonneuse Marchesini TM 606.



## CHAPITRE 5:

### CONTROLE DE LA QUALITE

L'objectif de cette partie est de résumer les valeurs des paramètres critiques pour chaque étape de fabrication, d'analyser les résultats obtenus lors des différents tests et émettre une conclusion à la fin pour trancher sur la validité du procédé de fabrication de la spécialité Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg.

La validation a été effectuée sur les trois lots suivant : DV013N, DV014N, DV015N.

#### 5.1. Contrôles de la substance active :

A la réception de la Spiramycine et le Metronidazole dans le site Winthrop pharma Saïdal (WPS) des différents contrôles sont effectués au laboratoire :

- Humidité résiduelle
- Uniformité du titre en SPIRAMYCINE du mélange
- Uniformité du titre en METRONIDAZOLE du mélange
- Propreté microbienne

#### A. Evaluation de l'humidité résiduelle :

**Tableau 5.1: Les résultats de l'humidité résiduelle. [12].**

Humidité résiduelle	DV013N	DV014N	DV015N	Moyenne
	2.81%	2.33%	2.72%	2.62%

Les résultats de l'humidité résiduelle sont compris entre les limites établies soit inférieurs 3,77% et supérieurs à 1,46% ont été satisfaisants pour les 3lots de validation

**B. Evaluation de l'homogénéité de teneur : [12].****Tableau 5.2: Les résultats de l'uniformité de teneur effectuée sur le mélange final**

DETERMINATIONS	NORMES	Teneur en Spiramycine			Teneur en Metronidazole		
		DV013N	DV014N	DV015N	DV013N	DV014N	DV015N
Point 1	Moyenne : Spiramycine : 1.5 MUI ± 10%  Metronidazole: 250.0 mg ± 10%	1,46	1,53	1,56	257,7	263,9	268,3
Point 2		1,52	1,50	1,55	254,6	271,8	262,1
Point 3		1,40	1,53	1,55	246,7	264,8	262,3
Point 4		1,41	1,55	1,55	249,0	268,3	258,2
Point 5		1,14	1,50	1,58	249,2	261,5	262,1
Point 6		1,41	1,36	1,59	254,1	267,9	273,1
Point 7		1,37	1,44	1,58	249,0	267,4	257,1
Point 8		1,42	1,48	1,53	245,5	264,3	254,3
Point 9		1,48	1,37	1,60	252,5	259,0	262,0
VANNE		1,54	1,56	1,58	253,6	267,6	270,7
MOYENNE	1,44	1,48	1,57	250,9	265,4	262,3	
Ecart type		0,06	0,07	0,02	4.03	3.86	5.66
Coefficient de variation	≤ 5.0 %	4,17	4,73	1,27	1,60	1,46	2,16

Dix prélèvements de 400 mg à 1200 mg sont effectués sur le mélange final à 3 niveaux équidistants dans le mélangeur et espacé de 15 cm et sur la vanne. Chaque plan de prélèvement est réalisé en totalité (haut, milieu, bas et vanne) une fois,

Les valeurs d'uniformité du mélange des trois lots sont **conformes** aux spécifications.

Un autre échantillon doit être prélevé pour évaluer la propreté microbienne.

**C. Evaluation de la propreté bactérienne : [12].**

**Tableau 5.3: Les résultats des tests microbiologiques de mélange final**

<b>Recherche des germes</b>	<b>DV013N</b>	<b>DV014N</b>	<b>DV015N</b>
<b>germes aérobies viables (<math>\leq 1000</math> UFC/g)</b>	<10 UFC	<10 UFC	<10 UFC
<b>levures et moisissures (<math>\leq 100</math> UFC/g)</b>	<10 UFC	<10 UFC	<10 UFC
<b>E. coli (absence)</b>	absence	Absence	Absence

Les tests microbiologiques sont **conformes** aux spécifications.

**5.2. Contrôles en cours de la fabrication (IPC):**

Après la pesée de la Spiramycine et du Metronidazole et des différents excipients entrant dans la formulation de Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg, on résume les valeurs des paramètres critiques des différentes étapes de production dans les tableaux suivants :

**A. Paramètres critiques du mélange à sec:**

**Tableau 5.4: Les résultats des paramètres critiques du mélange à sec. [12].**

<b>Paramètres critiques</b>	<b>Les normes</b>	<b>DV013N</b>	<b>DV014N</b>	<b>DV015N</b>
<b>Vitesse des pales du mélangeur</b>	10 tours/min	Respecté	Respecté	Respecté
<b>Temps de mélange</b>	2 min	Respecté	Respecté	Respecté

**B. Résultats des contrôles en cours de compression :**

**a. Contrôle de l'aspect :**

On contrôle visuellement l'aspect de vingt comprimés qui doivent être lisses et bombés, ronds, blancs à blancs-crème avec une face gravée RPR 106 et une face neutre. Les comprimés sont prélevés au réglage puis toutes les 15 minutes pour les 3lots de validation. [11]

b. Contrôle de la masse moyenne :

Chaque prélèvement contiendra 20 comprimés.

Les spécifications de ce contrôle sont les suivantes : toutes les masses moyennes doivent être comprises dans l'intervalle  $800 \text{ mg} \pm 4 \%$ . [11].

**Tableau 5.5: Résultats des masses moyennes en (mg) [12].**

DV013N	DV014N	DV015N
807,95	801,98	801,5
809,54	800,79	800,52
802,37	803,11	801,6
804,66	804,82	802,55
801,55	803,31	799,61
801,64	803,76	799,55
802,53	800,98	802,52
801,67	799,56	799,34
799,56	805,11	800,05
801,54	800,97	802,6
803,21	800,65	799,53
802,27	800,27	800,55
803,19	795,52	799,65
805,55	804,81	800,55
803,33	798,73	
803,52		
799,38		

Les masses obtenues sont comprises entre 768mg et 832mg. Les résultats sont donc bien conformes aux spécifications.

c. Résultats des coefficients de variation des masses individuelles:

**Tableau 5.6 : Résultats des coefficients de variation des masses individuelles [12].**

DV013N	DV014N	DV015N
1,07	1,76	1,35
0,9	1,83	1,12
0,96	1,51	0,81
0,7	1,98	1,01
1,06	1,48	0,65
0,77	1,19	0,76
1,01	1,87	1,08
1,1	1,5	0,83

1,23	1,43	0,96
1,21	1,34	1,39
1,2	1,52	0,69
1,43	1,56	0,75
1,42	1,88	0,89
1,7	1,32	0,69
1,54	1,59	1,35
1,46	1,76	1,12
1.39	1,83	0,81

Ces valeurs correspondent à la variation des masses pour chaque lot de validation. Pour dire que l'on a un bon mélange les valeurs de CV doivent être proches de la valeur « 1 », de plus les moyennes doivent être dans les normes établies (ce qui est démontré dans le **tableau 6.5**)

d. Résultat des contrôles de friabilité

Les comprimés d'échantillon (10 comprimés) sont prélevés lors du réglage puis toutes les deux heures.

**Tableau 5.7 : Résultats des tests de friabilité en (%) [12].**

SE002M	SE003M	SE007M
0,59	0,64	0,44
0,52	0,42	0,45
0,53	0,4	0,53
0,51	0,45	0,48
0,51		0,43

Les résultats sont inférieurs à 1%. Les tests de friabilité sont ainsi conformes aux spécifications.

e. Résultat des contrôles du temps de délitement (désagrégation) :

**Tableau 5.8 : Résultats des tests de désintégration en (mn) [12].**

<b>DV013N</b>	<b>DV014N</b>	<b>DV015N</b>
09min 12sec	09min 19sec	05min 35sec
08min 34sec	09min 46sec	06min 01sec
09min 42sec	09min 01sec	08min 22sec
09min 21sec	09min 46sec	06min 13sec
08min 57sec	09min 50sec	08min 26sec
09min 36sec		06min 01sec

Les valeurs de désagrégation sont plus au moins élevées mais restent conformes aux spécifications qui sont de 15mn au maximum.

f. Résultat des tests effectués sur les comprimés nus :

**Tableau 5.9: Les résultats des tests effectués sur les comprimés nus. [12].**

Essai	Spécification	Résultats			Conformité
		DV013N	DV014N	DV015N	
Masse moyenne	768 mg – 832 mg	Min = 799.38mg Max = 809.54mg	Min = 795.52 mg Max = 805.11 mg	Min = 799.34 mg Max = 802.6 mg	Conforme
Masse individuelle	Nombre de comprimés dans l'Intervalle [5% – 10%] de la masse moyenne : 2 Nombre de comprimés au-delà de 10% de la masse moyenne : 0	Nombre de comprimés dans l'Intervalle [5% – 10%] de la masse moyenne : 0 Nombre de comprimés au-delà de 10% de la masse moyenne : 0	Nombre de comprimés dans l'Intervalle [5% – 10%] de la masse moyenne : 0 Nombre de comprimés au-delà de 10% de la masse moyenne : 0	Nombre de comprimés dans l'Intervalle [5% – 10%] de la masse moyenne : 0 Nombre de comprimés au-delà de 10% de la masse moyenne : 0	Conforme
Dureté moyenne (Kp)	≥5 Kp	Min = 8.68 Kp Max = 9.65 Kp	Min = 7.83 Kp Max = 9.18 Kp	Min = 7.85 Kp Max = 10.36 Kp	Conforme
Friabilité (%)	≤ 1%	Min = 0.51 % Max = 0.59%	Min = 0.4% Max = 0.64%	Min=0.43 % Max=0.53 %	Conforme
Désintégration (mn)	≤ 15 minutes	Min = 08min 34sec Max= 09min 42sec	Min = 09min 01sec Max= 09min 50sec	Min = 05min 35sec Max= 08min 22sec	Conforme

Le tableau résume tous les contrôles effectués sur comprimé nu pour les 3lots de validation. L'étape de compression a donné des résultats **satisfaisants** pour les trois lots de validation.

g. Résumé des paramètres critiques de compression :

**Tableau 5.10: Les résultats des paramètres critiques de la compression. [12].**

N° Lot	Vitesse du distributeur (RPM)	Vitesse de la tourelle	Hauteur de remplissage (mm)	Hauteur Pré compression (mm)	Hauteur compression principale (mm)	Force de pré compression KN	Force de compression KN
DV013N	45	53,4	7,50 - 7,51	2,01 - 2,81	2,96 – 3	4,4 - 3,4	6,7 - 5,6
DV014N	45	53,4	7,80	2,80	3	3,8	5,5
DV015N	30	53,4	8	2,75	3,06	4	2,3

h. des paramètres opérationnels du Pelliculage :

**Tableau 5.11: Résumé des paramètres opérationnels du pelliculage des trois lots. [12].**

Paramètres Étape	Température d'entrée d'aire (°C)	Rotation Tambour	Température de Sortie d'aire à la fin de l'étape (°C)	Vitesse de la pompe de pulvérisation	Durée (min)
<b>Chauffage</b>	65 – 70	Auto	44.0	NA	20- 30
<b>Pelliculage 1</b>	63 – 68	2	43.2 – 43.5	10	20
<b>Pelliculage 2</b>	66 – 67	2.5	43.3 – 43.5	15	15
<b>Pelliculage 3</b>	69 – 70	3	43.5 – 44.0	20	95 – 115
<b>Séchage</b>	40	3	44.4 – 44.7	NA	10
<b>Refroidissement</b>	10	Auto	NA	NA	NA



### C. Contrôle de qualité du produit fini :

**Tableau 5.12: tableau récapitulatif des contrôles effectués sur le produit finis [12].**

Détermination	Normes	Résultats		
		DV013N	DV014N	DV015N
Caractères organoleptiques	Comprimés ronds Ø 14mm, bombés, de couleur blanche à blanc crème avec une gravée «RPR 106» sur une face et neutre sur l'autre face	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	800 ± 4% (768.0 – 832.0)mg	822mg	821mg	813.2mg
Uniformité de masse Écart ±5% de la masse moyenne Écart ±10% de la masse moyenne	2 comprimés maximum 0 comprimé	Conforme	Conforme	Conforme
Substances apparentées par HPLC  Dosage unitaire moyen Spiramycine	≥ 85 %  Autres impuretés individuellement :  Impuretés totales	100%	100%	100%
Dosage moyen  • Spiramycine microbiologique  • Mitronidazole par UV	• 1.5 MUI ± 10% (1.35 MUI – 1.65 MUI)  • 250 mg ± 5% (237.5 mg – 262.5 mg)	• 1.48 MUI  • 257.9mg	• 1.47 MUI  • 257.4 mg	• 1.46 MUI  • 255.3 mg
Temps de désagrégation (min)	≤ 15min	7min	8min	7min
Impureté par HPLC impuretés connues impuretés inconnues Somme des impuretés	< 0,5% <0,2% < 1,0%	0,0% 0,0% 0,0%	0,0% 0,0% 0,0%	0,0% 0,0% 0,0%
Dénombrement des germes aérobies Viables totaux	≤ 1000 UFC/g	Conforme	Conforme	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures	≤ 100 UFC/g	Conforme	Conforme	Conforme
Recherche d'E. Coli	Absence	Absence	Absence	Absence

**D. Conditionnement :****Tableau 5.13: Résumé des paramétrés critiques du conditionnement. [12].**

Les paramètres	Normes	DV013N	DV014N	DV015N
Température de thermoformage (°C)	140	Respecté	Respecté	Respecté
Température de thermo scellage (°C)	170	Respecté	Respecté	Respecté
Cadence de la mise en blister (coups/min)	30	Respecté	Respecté	Respecté

**5.3. Les rendements du procédé de fabrication :**

Les normes de rendements lors de la fabrication et du conditionnement font partie des éléments critiques à surveiller lors de la validation du procédé de fabrication de Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250 mg.

Les valeurs de rendements doivent être large jusqu'à production d'un nombre significatif de lots (10 lots de routine au minimum) qui permettra par la suite de fixer des normes plus restreinte.

Le calcul des normes de rendements doit se faire sur des fondements scientifiques en utilisant des outils statistiques appropriés. [11].

**Les Valeurs de rendements :****Tableau 5.14: Les résultats de rendement du procédé de fabrication. [12]**

Les étapes	Compression	Pelliculage	Conditionnement	Fabrication
DV013N	98,75%	99,08%	98,43%	97,98%
DV014N	99,87%	99,94%	98,69%	98,70%
DV015N	99,65%	99,57%	100,71%	98,25%

#### 5.4. Évaluation de La capabilité du procédé de fabrication :

La SPC « Statistical Process Control » ou bien la MSP « Maîtrise Statistique des Procédés » est une méthode simple de maîtrise de la production basée sur l'analyse statistique. Elle peut être utilisée à différentes étapes du procédé pour analyser les variations de celles-ci avec pour objectif de réduire et maîtriser ces variations pour rester à l'intérieur des limites de contrôle. La capabilité et les cartes de contrôle sont les principaux outils utilisés lors de notre étude. [34]

Ces cartes permettent de surveiller la fabrication en s'assurant que les caractères contrôlés restent stables ou conformes aux spécifications, compte tenu d'une certaine variabilité inévitable. [34]

La capabilité quant à elle, est une approche qui nous permet de savoir si on est proche ou loin des spécifications établies et donc si un risque de production de non-conformités et loin ou non.

Elle est calculé selon la formule suivante :  $Cpk = \text{Moyenne} - \text{Limite la plus proche} / 3 \times \text{écarts types}$ . Celle-ci doit être supérieure à 1,33.

**Tableau 5.15: Les résultats de capabilité du procédé de fabrication. [12].**

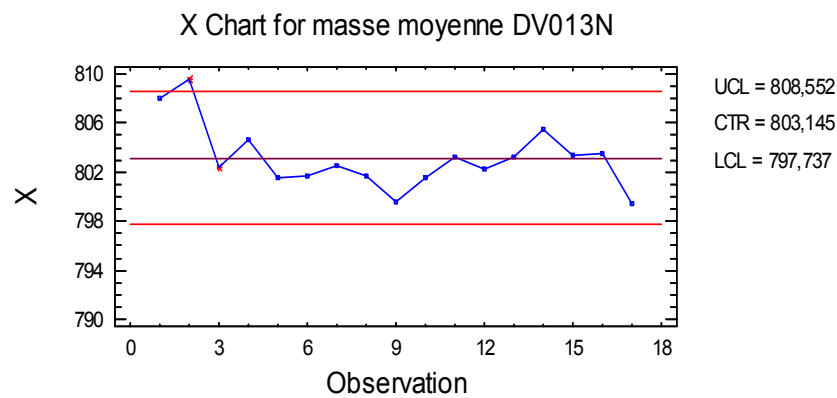
<b>Cpk</b>	<b>masse moyenne</b>	<b>Coefficient de variation des masses individuelles</b>	<b>Dureté</b>	<b>désintégration</b>
<b>DV013N</b>	5,34	3,22	2,48	3,43
<b>DV014N</b>	3,82	2,23	2,90	NA
<b>DV015N</b>	7,17	1,14	3,02	1,62

La capabilité est supérieure à la valeur limite et est donc jugée satisfaisante pour les 4paramètres sur les trois lots de validation.

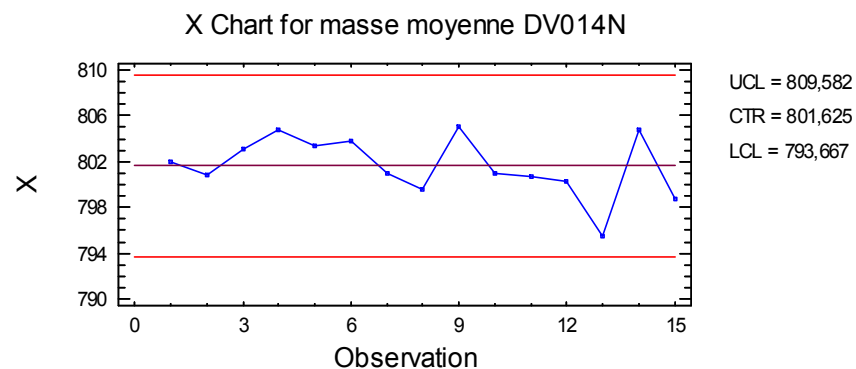
## 5.5. Cartes de contrôle sur le produit fini :

Elle permet d'effectuer un réglage opportun du processus de fabrication et de connaître sa capacité machine. Cet outil se présente comme un graphique dont les points représentent le suivi dans le temps d'une caractéristique du processus dont la valeur centrale (moyenne) est représentée par une ligne horizontale ainsi que la limite de contrôle inférieure (LCL), et la limite de contrôle supérieure (UCL). [37]

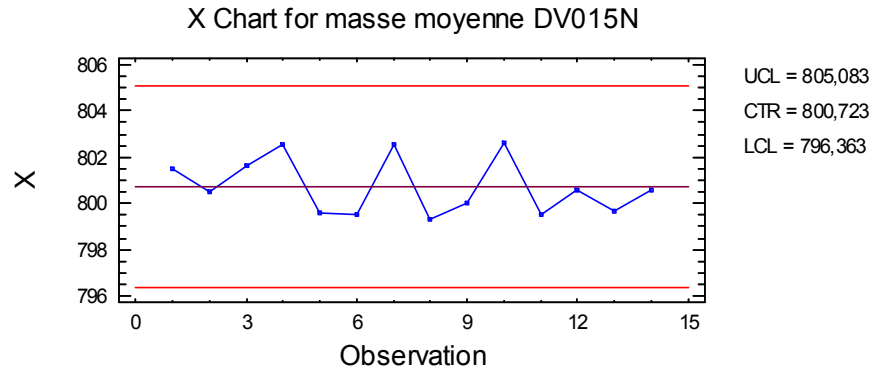
### A. Cartes de contrôle de la masse moyenne:



**Figure 5.1 : carte de contrôle de la masse moyenne du lot DV013N**



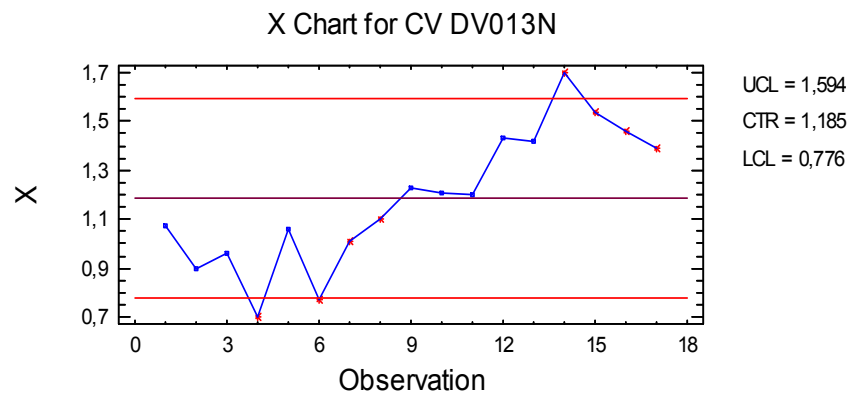
**Figure 5.2 : carte de contrôle de la masse moyenne du lot DV014N**



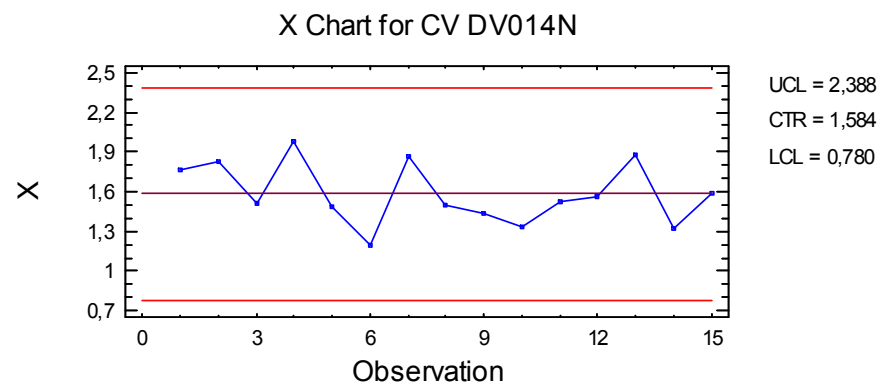
**Figure 5.3 : carte de contrôle de la masse moyenne du lot DV015N**

Les masses moyennes des trois lots sont **conformes** aux spécifications.

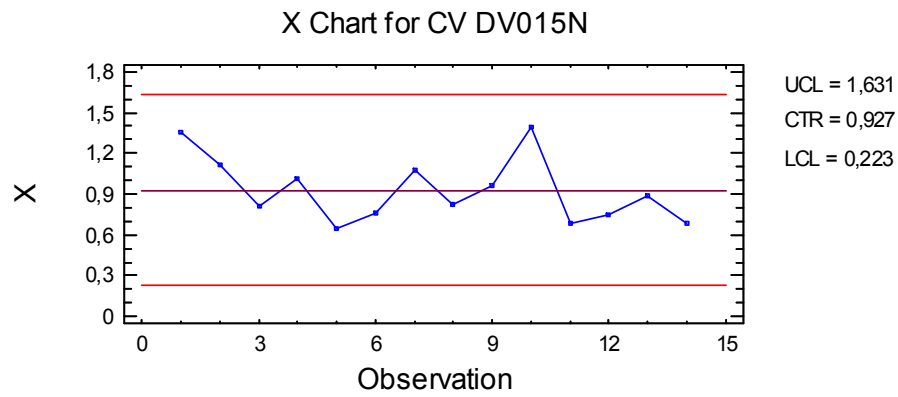
**B. Cartes de contrôle de coefficient de variation (CV):**



**Figure 5.4: carte de contrôle du CV du lot DV013N**



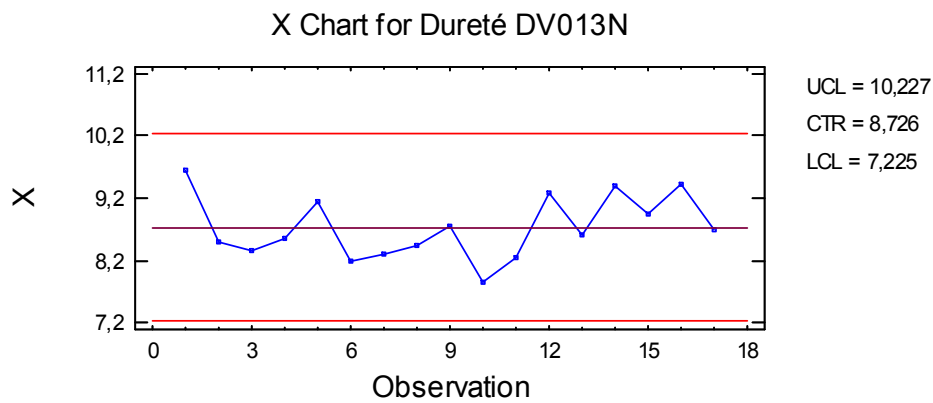
**Figure 5.5 : carte de contrôle du CV du lot DV014N**



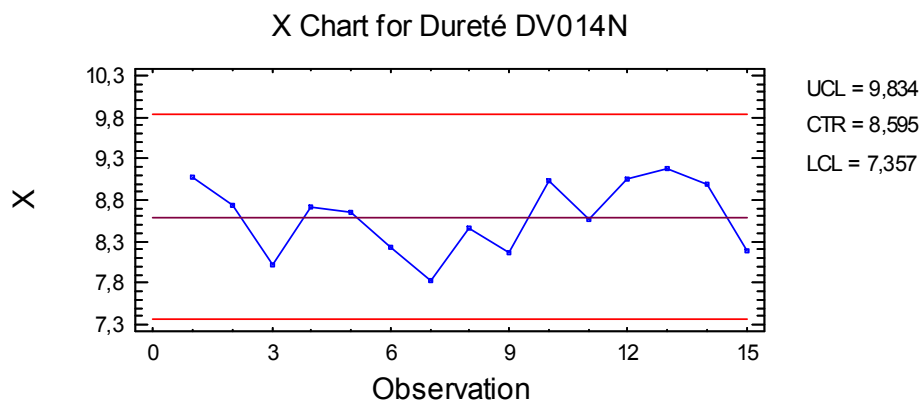
**Figure 5.6: carte de contrôle du CV du lot DV015N**

Les coefficients de variation des trois lots sont **conformes** aux spécifications.

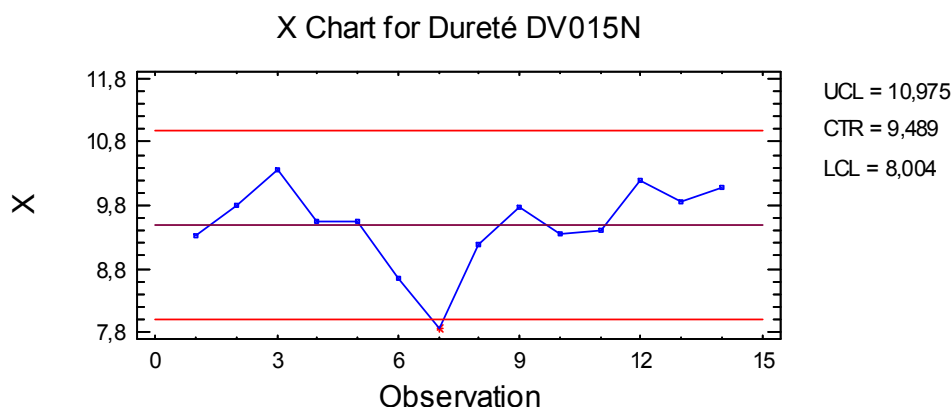
**C. Cartes de contrôle de la dureté moyenne:**



**Figure 5.7 : carte de contrôle de la dureté moyenne du lot DV013N**



**Figure 5.8 : carte de contrôle de la dureté moyenne du lot DV014N**



**Figure 5.9: carte de contrôle de la dureté moyenne du lot DV015N**

Les duretés moyennes des trois lots sont **conformes** aux spécifications.

### 5.6. Les déviations apparues au cours de la validation:

Une déviation est tout changement ou écart par rapport à une procédure et/ou à un document écrit (pendant le contrôle, la production, la libération...) ou encore un écart par rapport à un système Qualité ou HSE.

**Tableau 5.16 : Tableau récapitulatif des déviations rencontrées lors de la validation**

Référence de la déviation	Description de la déviation	Actions prises	Impact sur le produit	Bloquant / non Bloquant
<b>OUED14E0592 DV013N</b>	éjection d'une notice avec un code barre différent (Coaprovel), notice éjectée au niveau du bac de récupération des articles avec code non conforme	contrôle détection notice chaque une heure (correspond au contrôle de routine)	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0589 DV013N</b>	Présence de blister avec aluminium déchiré, coté alvéole (une seule alvéole avec étanchéité NC), caisse en cours de mise en caisse72	contrôle de la caisse72 ainsi que les caisses antérieurs jusqu'à disparition de la déviation et s'arrêter à 3 caisses conformes	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0588 DV013N</b>	éraflures sur blister constatées lors de la reprise sur la caisse 37, caisse 38 en cours de mise en caisse et constat de présence de comprimés ébréchés sur le fut 9(*)	intervention maintenance et conditionnement de deux caisses 38-39 ( en cours de réglage), après intervention conditionnement de deux caisse 40-41 => caisses contrôlées pour confirmer le démarrage => résultat : caisse 40 avec 2 blister avec éraflure+ caisse 41 RAS => reprise du lot avec test d'étanchéité renforcé chaque 30mn sur blister avec éraflure en sortie de la thermoformeuse, contrôle des caisses 39-38 * échantillonnage sur	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>

		le fut 9 : 0 comprimés NC /300 comprimés prélevés=> a conditionner		
<b>OUED14E0587 DV013N</b>	pincement blister constaté sur la caisse 34, caisse en cours de mise en caisse 35 *présence de comprimés ébréchés non détecté par la camera constaté sur le fut 7	. *intervention maintenance et conditionnement de deux caisses (avec réglage): caisse 36 -37, contrôle des caisses 37-36-35-34 ainsi que les caisses antérieures jusqu'à disparition de la déviation *échantillonnage de 300 comprimés sur le fut concerné: 1 comprimés non conforme /100 => fut à conditionner	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0586 DV013N</b>	marquage illisible dû à une mauvaise découpe constaté au démarrage de la 3eme équipe sur la caisse 20	arrêt avec intervention maintenance, magasin blister contrôlé à 100% (31 blister NC), caisse 20-19-18 : présence de blister NC, reste à contrôler les caisses antérieures	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0579 DV013N</b>	Présence de blister avec aluminium déchiré, coté alvéole (une seule alvéole), caisse en cours de mise en caisse 9	contrôle de la caisse 9 ainsi que les caisses antérieures jusqu'à disparition de la déviation (de 9 a 1 caisses générer des réglages), présence de blisters avec éraflure sur la caisse 8. contrôle des caisses 10 et 11 pour confirmer la conformité d'absence d'éraflure. RAS sur les 2 caisses	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0513 DV013</b>	suite aux résultats non concluants du dosage par méthode physico chimique de la Spiramicyne sur les mélanges finaux des lots de validation comme demandé au niveau du protocole de validation AQ-PVP-138.on a décidé d'utiliser la méthode de dosage microbiologique (méthode de dosage utilisée en routine et beaucoup plus fiable). à noter que la méthode physico chimique n'est pas préconisée pour le dosage de la Spiramicyne.	1-changement de la méthode de dosage de la Spiramicyne. 2-création de la déviation	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0598 DV014N</b>	lors de l'opération de palettisation, constat que le physique du lot DV014N est non conforme, présence de 129 caisses alors que le N° de la caisse incomplète est 130(287) unités.	dépoétisation de la dernière palette, résultat : présence d'une caisse doublement étiquetée 119/120.  action, : remplacée l'étiquette caisse 129 par l'étiquette caisse 119 et l'étiquette caisse 130 par 129, donc la caisse incomplète est 129(287).	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>
<b>OUED14E0596 DV014N</b>	présence de comprimés mal pelliculés constaté au niveau de la table d'alimentation, fut concerné N° 5 de la fraction B, caisse en cours de mise en caisse 90	inspection des autres futs restant de la fraction : présence de comprimés mal pelliculés, arrêt de la machine, passage à autre lot, et tri visuel des futs concernés prélèvement des	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>



		échantillons pour contrôle propreté microbienne, reste à statuer les caisses conditionnées par la fraction B (fut 1-2-3-4)		
<b>OUED14E0593 DV014N</b>	Lors du pelliculage des comprimés du Birodogyl, un arrêt dû au mauvais fonctionnement des pistolets de pulvérisation (fuite de ces dernières) a conduit à l'arrêt du pelliculage. un deuxième préchauffage était nécessaire avant de reprendre le pelliculage, ce dernier est la cause de l'aspect gondolé de certains comprimés pelliculé.	Réduire la température d'entrée d'air.  Réduire le débit de pulvérisation.	<b>Mineur</b>	<b>Non bloquant</b>

## Discussions des résultats :

Le contrôle de l'identité, de la pureté et des caractères physico-chimiques de la substance active « Spiramycine/Metronidazole » a donné des résultats conformes, qui donne lieu à la fabrication des lots de validations.

Les valeurs d'uniformité de teneur du mélange sont **conformes** aux spécifications cela indique que la vitesse et la durée du mélangeage étés adéquates, et ainsi l'objectif d'éviter le risque de « Démélange » est atteint.

Le réglage convenable de notre presse (paramètre de machine) a permis d'avoir des résultats adéquats des contrôles pharmaco-technique sur les 3lots de validation, à savoir: La masse moyenne, la masse individuelle, la dureté, la friabilité et la désagrégation.

La conformité du test de dissolution permet de constater que le changement du fournisseur du granulé « Spiramycine/Metronidazole » effectué n'a aucun impact sur la dissolution du principe actif.

Sans oublier la grande importance de l'étape de l'analyse microbiologique qui quand ses résultats répondent aux normes, nous permettent de passer à l'étape de conditionnement.

De plus, on constate que l'ensemble des résultats des contrôles du produit fini était satisfaisant et conforme aux spécifications et ça grâce à la vérification continue des paramètres critiques, ainsi aux contrôles effectués tout au long du procédé.

Des études de stabilité sont réalisées dans des conditions différentes à fin de prouver la stabilité du produit et établir la durée de vie du médicament.

Ce produit répond donc à la qualité requise et surtout aux exigences réglementaires des bonnes pratiques de fabrication.

Au regard des résultats obtenus à chaque étape du procédé de fabrication des trois lots de validation DV013N, DV014N et DV015N d Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg comprimé pelliculé, nous pouvons conclure que le procédé de fabrication est **valide** suite au change control (changement du fournisseur de principe actif).

## Conclusion

La validation des procédés de fabrication permet à l'entreprise pharmaceutique d'être en conformité avec les exigences réglementaires nationales et internationales.

L'équipe de validation prépare un programme, un protocole et un plan maître de validation dont le suivi rigoureux de ce dernier facilite une bonne manipulation et assure une production optimale répondant aux exigences de qualité.

Durant la validation, chaque étape de fabrication doit être validée tout en tenant compte des différents paramètres critiques influençant le procédé et des différents contrôles doivent être effectués à différents niveaux (matières premières, granulé, comprimés nus et produit fini) à fin d'assurer la conformité de produit.

Outre les différents contrôles pratiqués, les études statistiques fournissent des informations considérées comme étant des preuves pour assurer que le procédé est sous contrôle et produit de façon continue des médicaments de qualité requise.

Enfin, un rapport de validation est élaboré, il contient tous les résultats et les discussions de tous les tests effectués à chaque étape du procédé.

Notre travail au sein de l'équipe «validation» a consisté à suivre et étudier le déroulement du procédé de fabrication et de conditionnement sur les trois lots de Birodogyl<sup>®</sup> 1,5 M.U.I / 250 mg comprimés pelliculé ; et de confirmer que le procédé de fabrication du Birodogyl<sup>®</sup> 1,5 M.U.I / 250 mg est valide suite au change control effectué.

## Liste des tableaux :

Tableau 3.1: Les types d'étude de stabilité .....	37
Tableau 3.2: Les paramètres à vérifier au cours de l'étude de stabilité.....	38
Tableau 4.1: Les excipients entrant dans la formulation du Birodogyl <sup>®</sup> 1,5 M.U.I/250 mg...43	
Tableau 4.2: Les excipients entrant dans la solution de pelliculage du Birodogyl <sup>®</sup> 1,5MUI/250mg .....	44
Tableau 4.3: résultat des masses pesées pour chacun des 3lot de validation.....	47
Tableau 4.4 : valeurs des paramètres critiques utilisés lors de la compression.....	47
Tableau 4.5 : Paramètres de références pour le pelliculage.....	50
Tableau 4.6 : valeurs des paramètres utilisés lors du conditionnement .....	51
Tableau 4.7 : valeurs validées .....	52
Tableau 5.1: Les résultats de l'humidité résiduelle. ....	53
Tableau 5.2: Les résultats de l'uniformité de teneur effectuée sur le mélange final .....	54
Tableau 5.3: Les résultats des tests microbiologiques de mélange final.....	55
Tableau 5.4: Les résultats des paramètres critiques du mélange à sec.....	55
Tableau 5.5 : Résultats des masses moyennes en (mg) .....	56
Tableau 5.6 : Résultats des coefficients de variation des masses individuelles.....	56
Tableau 5.7 : Résultats des tests de friabilité en (%) .....	57
Tableau 5.8 : Résultats des tests de désintégration en (mn) .....	58
Tableau 5.9: Les résultats des tests effectués sur les comprimés nus.....	59
Tableau 5.10: Les résultats des paramètres critiques de la compression.....	60
Tableau 5.11: Résumé des paramètres opérationnels du pelliculage des trois lots.....	60
Tableau 5.12: Tableau récapitulatif des contrôles effectués sur le produit fini.....	61
Tableau 5.13: Résumé des paramètres critiques du conditionnement.....	62
Tableau 5.14: Les résultats de rendement du procédé de fabrication.....	62
Tableau 5.15: Les résultats de capacité du procédé de fabrication.....	63
Tableau 5.16 : Tableau récapitulatif des déviations rencontrées lors de la validation.....	67

## Liste des figures :

Figure 1.1: source institutionnel du l'industrie.....	3
Figure 1.2:Le triangle de CTD.....	10
Figure 2.1 : Le cycle de vie de la validation.....	19
Figure 2.2 : Les différents types de validation.....	20
Figure 3.1: Photographie d'un mélangeur granulateur.....	27
Figure 3.2: Les étapes de la compression.....	29
Figure 3.3: Photographie de la turbine de pelliculage.....	30
Figure 3.4: Le plan d'échantillonnage dans le mélangeur.....	31
Figure 3.5: Photographie d'un dessiccateur à infrarouge.....	32
Figure 3.6: Photographie d'une balance.....	32
Figure 3.7: Exemple d'une fiche IPC de la masse individuelle.....	33
Figure 3.8: Photographie d'un duromètre.....	33
Figure 3.9: Photographie d'un pied à coulisse numérique.....	34
Figure 3.10: Photographie d'un friabilimètre.....	34
Figure 3.11: Photographie de l'appareil de test désagrégation.....	35
Figure 3.12 : Photographie d'un dissolumètre.....	36
Figure 4.1: Les étapes d'un procédé de fabrication des comprimés pelliculé.....	40
Figure 4.2:Photographie des deux phase de comprimé du Birodogy® .....	41
Figure 4.3: La composition du Birodogyl® 1,5 M.U.I / 250 mg.....	42
Figure 4.4:Schéma de la formule développée de spiramycine.....	42
Figure 4.5:Schéma de la formule développée du métronidazole.....	43
Figure 4.6:Scéma de la structure tridimensionnelle du métronidazole.....	43
Figure 4.7: Pesée des matières premières.....	46
Figure 4.8: cabine de pesée.....	46
Figure 4.9: mélangeur CMA MX504.....	47

Figure 4.10: Les paramètres à vérifier au cours de la compression.....	48
Figure 4.11 : Presse à comprimer KORSCH XL200 KM502 .....	48
Figure 4.12 : Préparation solution de pelliculage .....	49
Figure 4.13 : Solution de pelliculage .....	51
Figure 4.14: Turbine de pelliculage.....	51
Figure 4.15: Thermo formeuse-encartonneuse Marchesini TM 606.....	52
Figure 5.1 : carte de contrôle de la masse moyenne du lot DV013N.....	64
Figure 5.2 : carte de contrôle de la masse moyenne du lot DV014N.....	64
Figure 5.3 : carte de contrôle de la masse moyenne du lot DV015N.....	65
Figure 5.4 : carte de contrôle du CV du lot DV013N.....	65
Figure 5.5 : carte de contrôle du CV du lot DV014N.....	65
Figure 5.6 : carte de contrôle du CV du lot DV015N.....	66
Figure 5.7 : carte de contrôle de la dureté moyenne du lot DV013N.....	66
Figure 5.8 : carte de contrôle de la dureté moyenne du lot DV014N.....	66
Figure 5.9 : carte de contrôle de la dureté moyenne du lot DV015N.....	67

# INTRODUCTION GENERALE

Les médicaments sont des éléments essentiels de la santé publique, ils doivent satisfaire les prérequis de la **qualité, l'innocuité, l'efficacité** et la **sécurité**.

Pour cela, les opérations de fabrication doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de plus haut niveau de qualité et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

La réglementation exige aux industries pharmaceutiques la **validation** des procédés déployés pour la fabrication de leurs produits.

La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la capabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament.

Subir le changement n'est pas une fatalité, on peut choisir de le gérer et ainsi de le maîtriser. Le Change Control est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit

Ce travail s'attache à définir le concept de la validation dans l'industrie pharmaceutique et à décrire la méthodologie à adopter pour réaliser un exercice de validation.

Pour bien situer notre travail, on présentera d'abord le concept qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Après avoir détaillé le contexte réglementaire liés à la validation, ainsi que la maîtrise des changements (change control) et la maîtrise d'un procédé validé. La validation d'un procédé de fabrication étant réalisée dans un contexte de validation global, les autres types de validation seront également décrits.

Et enfin, on terminera par la démonstration de toutes les étapes de fabrication et les contrôles effectuées sur le comprimé pelliculé Birodogyl réalisées sur le site Winthrop Pharma Saïdal.

# Bibliographie

## Ouvrage

- 1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.** Bulletin Officiel N°2011/8 bis fascicule spécial *Bonnes Pratiques de Fabrication*. Paris, 2011.p15, 16,37,130,134.
- 2. Alain,Le Hir. Jean-Claude,Chaumeil. Denis,Brossard.** *Pharmacie Galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*.9<sup>e</sup> Edition.Elsevier Masson SAS.Paris, 2009. P 5,6,7,15,16,52,53,54,55,130,131,164,165,184,245,246.
- 3. ALLO, O .BLANC, P .DALMASSO, M.** *Pharmacie galénique BP:Cahier du préparateur*.2<sup>e</sup> Edition .Rueil-Malmaison : Groupe liasons SA, 2005. P24, 29, 63,85.
- 4. OMS.** Annexes 6:*Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutique: Lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication*. Organisation mondiale de la santé. 1996. p86-90, 93.
- 5. Pharmacopée Européenne.** 7<sup>e</sup> Edition. Strasbourg, 2011.p291-293, 3557, 3558,4061.
- 6. Santé Canada.** Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments : Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques. 2003. p4.
- 7. loi 85-05 du 16 février 1985 (Article 170) -** Journal officiel
- 8. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).** Partie 2 : validation
- 9. WEHRLE.P.***pharmacie galinique*.Maloine.paris, 2007. p5,6,7,8,9.
- 10.DANGOUMAU, J.** *Pharmacologie générale*. Département de pharmacologie. Université Victor Segalen Bordeaux 2.France, 2006.p383.

## Documentations industrielles :

- 11.Sanofi 2014 :** Protocole de validation du Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg comprimé pelliculé. AQ-PVP-138.
- 12.Sanofi.** 2014. Rapport de validation du procédé de fabrication du Birodogyl<sup>®</sup> 1.5MUI/250mg comprimé pelliculé .AQ-RVP-138.
- 13.Sanofi-aventis Algérie.** Dossier de presse [en ligne].
- 14.Sanofi.** 2013. *Plan directeur de validation du site winthrop pharma saïdal*. AQ-VMP-01-g.

## Thèses :



# Bibliographie

- 15.**BRIAND S. *fabrication des médicaments expérimentaux radio-pharmaceutiques stériles : exigences réglementaires et techniques*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur : pharmacie.france.2008.p19-21.
- 16.**CONTE, L. *Validation des procédés de nettoyage application à un cas concret dans l'industrie pharmaceutique*. Le Diplôme d'Etat de Docteur : Pharmacie. France, 2003.p 3-12.
- 17.**RAYNAUD, M. *Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, applique aux formes solides orales*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur : Pharmacie. France, 2011.p13, 14,37-39,47-49, 101, 102,125.

## Les articles :

- 18.**Harpreet K, Gurpreet S, Nimrata S : Pharmaceutical Process Validation: A Review. Journal of Drug Delivery & Therapeutics.2013.
- 19.**Himanshu, Pahuja : A Review on Pharmaceutique Process Validation. International Research Journal of Pharmacy.2012.
- 20.**Jatto E, Okhamafe AO, An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development. Tropical Journal of Pharmaceutical Research.2002.
- 21.**Nandhakumar L, Dharmamoorthy G, Rameshkumar S and Chandrasekaran S : An Overview of Pharmaceutical Validation: Quality Assurance View Point. International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry.2011.
- 22.**Tejal S, Solanki NS, Mahatma OP :Process Validation ,An Essentiality In The Pharmaceutical Industry. International Journal of Pharmaceutical Research and Development (I JPRD), Platform for Pharmaceutical Researches & Innovative Ideas.2011.
- 23.**Wazade MB, Walde SR and Ittadwar AM : An Overview of Pharmaceutical Process Validation and Process Control Variables of Tablets Manufacturing Processes in Industry.International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research .2012.
- 24.**William N,Weaver PE : An Introduction to Pharmaceutical Validation. PDH Online | PDH Center.2012.
- 25.** SEGEON, T. *Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur : pharmacie. France ,2005.p6 .

# Bibliographie

## Webographie :

26. *Guide de l'enseignant* [en ligne] .p12-18  
[http://www.passionnetesneurones.com/Fiches/PTN\\_GuideUniteMobile\\_enseignant.pdf](http://www.passionnetesneurones.com/Fiches/PTN_GuideUniteMobile_enseignant.pdf)
27. Imt groupe. *Les formes sèches* [en ligne]. <http://www.groupe-imt.com>
28. LNCPP. *Etudes de stabilité des médicaments* [en ligne]. Cecomed, 2010.  
<http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/stabilite.pdf>
29. Scribd. *History of validation* [en ligne]. <http://fr.scribd.com/doc/3437628/History-of-Validation%20https://web.duke.edu/soc142/team2/political.html%20>.  
<http://www.pharmatutor.org/articles/pharmaceutical-regulatory-agencies-and-organizations-around-world-scope-challenges-in-drug-development%20>
30. <http://airpharma.com/algeria-the-place-to-be-in-africa/>
31. [http://www.loedige.de/uploads/\\_downloads/BR-TEC-F-COATING-GLP200608.pdf](http://www.loedige.de/uploads/_downloads/BR-TEC-F-COATING-GLP200608.pdf)
32. Afmps. *Variation de l'AMM* [en ligne]. [http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures\\_damm/Variations/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Variations/)
33. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Validation>
34. StatSoft. *Concepts Fondamentaux en Statistique. Cartes de Contrôle Qualité : Un Outil Essentiel de la Maîtrise Statistique des Procédés et de la Méthodologie Six Sigma* [en ligne]. <http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/cartes-de-contrôle-qualite/cartes-de-contrôle-qualite.htm#.U3eLsShX3IU>
35. Piccerelle, P. *Les opérations pharmaceutiques* [en ligne]. p 1,3.  
[www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=7074](http://www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=7074)
36. La gestion des modification dans une industrie pharmaceutique « change control ». p8, 9, 10,11,12,1,15,16,29,30.  
<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/2922/1/la-gestion-des-modification-dans-une-industrie.pdf>.
37. Cartes de contrôle [http://fr.wikipedia.org/wiki/Carte\\_de\\_contr%C3%B4le](http://fr.wikipedia.org/wiki/Carte_de_contr%C3%B4le)