

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Validation d'un procédé de fabrication d'une forme sèche :
Cas de l'ALLERTINE® 10 mg comprimés

Présenté par : AYADI Brahim & BOUMRAR Samia

Soutenu publiquement, le 14/07/2022 devant le Jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
<i>BENCHOULAK Mounir</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Président</i>
<i>TOUBAL Lamia</i>	<i>Assistante en chimie analytique</i>	<i>CLCC de Tizi Ouzou</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>RAHAL Foudil</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Promoteur</i>
<i>BOUCHENDOUKA Houria</i>	<i>Chef de production</i>	<i>SAIDAL</i>	<i>Co-promotrice</i>

2021 / 2022

Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier Dieu le tout puissant, de nous avoir donné courage, force et volonté pour réaliser ce modeste travail et qui nous a permis de voir ce jour tant attendu.

*Nous remercions profondément notre promoteur, **Mr. RAHAL Foudil** de nous avoir fait l'honneur d'accepter de nous encadrer et de diriger ce travail, pour son suivi, pour sa patience et son soutien tout au long de la réalisation de ce travail. Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil. Vos encouragements inlassables, vos précieux conseils, votre amabilité, votre disponibilité et votre gentillesse méritent toute admiration.*

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect. Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.

*Nous remercions **Mr. BENCHOUAK Mounir** pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette soutenance et pour le temps et l'énergie que vous avez consacrés pour évaluer notre travail et d'avoir eu l'amabilité de partager vos connaissances. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.*

*Nous remercions aussi **Dr. TOUBAL Lamia** d'avoir accepté de siéger parmi les membres du jury, pour le temps et l'énergie que vous avez consacrés pour évaluer notre travail et d'avoir eu l'amabilité de partager vos connaissances.*

*Nos vifs remerciements vont également à Madame **BOUCHENDOUKA Houria**, chef de production du site de production d'EL-HARRACH du groupe SAIDAL pour son accueil, son aide, son attention et sa gentillesse durant la réalisation de notre projet de fin d'étude.*

Nous souhaitons associer à ces remerciements tout employé de SAIDAL EL Harrach ayant rendu notre expérience meilleure et enrichissante sur le plan scientifique.

Merci également à toute nos familles, et en particulier à nos parents, qui ont toujours su nous conseiller et nous soutenir. Nous leur serons profondément reconnaissants de tous les sacrifices faits et de toute l'aide qu'ils ont pu nous apporter au cours de ces années.

Nos pensées vont à tous les enseignants qui ont participé à notre formation.

Nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.



Dédicace

**« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries».**

Marcel Proust

Avec joie, fierté et respect que je dédie cet ouvrage ...

*A mes chers parents pour leurs encouragements,
leur soutien et leur patience.*

A mes frères et sœurs.

A toute ma famille du plus petit au plus grand.

*A ma binôme qui a partagé avec moi tous ces moments lors de la réalisation
de ce travail malgré les obstacles rencontrés durant
cette période.*

A mes amis et mes camarades sans exception

*A toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin
pour réaliser ce modeste travail.*

A toutes les personnes qui me respectent et qui m'aiment.

*A tous les enseignants qui m'ont enseigné que ce soit du primaire, moyen,
secondaire ou de l'université.*

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.

A vous chers lecteurs.

Brahim.





Dédicace

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries».

Marcel Proust

Enfin, me voici à la fin du cursus de mes études supérieures grâce au bon Dieu le tout puissant et miséricordieux

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce mémoire ...

A ma mère, pour toutes les peines qu'elle a endurées en m'accompagnant dans ce long parcours, qui m'a toujours encouragée, pour ses sacrifices, ses soutiens et ses précieux conseils durant toute ma vie. Tu as su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif et être celle que je suis aujourd'hui, Que Dieu, le tout puissant, t'accorde santé, bonheur et longue vie.

À mon binôme Brahim qui m'a accompagné et soutenu et à qui je lui souhaite le meilleur succès dans son futur.

A mes amis, proches, famille et à toute personne qui m'ont soutenu, accompagné et écouté pendant toutes ces années.

Et aussi à toute personne ayant servi de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

A toute ma promo Chimie pharmaceutique.

Samia.





TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	<i>i</i>
GLOSSAIRE	<i>iii</i>
LISTE DES TABLEAUX	<i>v</i>
LISTE DES FIGURES	<i>vii</i>
INTRODUCTION	<i>1</i>
 CHAPITRE I : PARTIE THEORIQUE	
I. Généralités sur le médicament	3
I.1 Définition	3
I.2 Composition	3
I.2.1 Substance(s) active(s)	3
I.2.2 Un excipient	3
I.3 Types de médicaments	3
I.3.1 Médicament princeps	3
I.3.2 Médicament générique	4
I.4 Formes galéniques orales solides	4
II. Forme comprimée	4
II.1 Définition	4
II.2 Excipients pour comprimés	5
II.3 Différents types de comprimés	6
II.4 Avantages et inconvénients des comprimés	7
II.5 Méthodes de fabrication des comprimés	7
III. Loratadine 10 mg comprimé	8
III.1 Forme et présentation	8
III.2 Composition	8
III.3 Renseignements pharmaceutiques	8
III.4 Intérêt	9
III.5 Mode d'action	9
IV. Validation des procédés de fabrication	9
IV.1 Définitions	9
IV.2 Importance de la validation	10

TABLE DES MATIERES

IV.3	Types de validation d'un procédé de fabrication	10
IV.3.1	Validation prospective	10
IV.3.2	Validation simultanée ou concomitante	10
IV.3.3	Validation rétrospective	10
IV.3.4	Revalidation	10
IV.4	Différentes phases de validation.....	11
IV.4.1	Phase 1 : Phase de qualification de prévalidation.....	11
IV.4.2	Phase 2 : Phase de validation du procédé	11
IV.4.3	Phase 3 : Phase de maintenance de la validation.....	11
IV.5	Autres types de validation.....	11
IV.5.1	Validation des équipements (Qualification)	11
IV.5.2	Validation des méthodes analytiques.....	12
IV.5.3	Validation des méthodes de nettoyage.....	12
IV.5.4	Validation des systèmes informatiques	12
IV.6	Aspect réglementaire.....	12
IV.6.1	International Council for Harmonization " ICH "	12
IV.6.2	Les Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne	13
IV.6.3	Les Bonnes Pratiques de Fabrication Américaines	14
IV.6.4	Réglementation Algérienne.....	14
IV.6.5	Agence Nationale des produits pharmaceutiques (ANPP - Algérie)	15

CHAPITRE II : MATERIEL & METHODES

I.	Description du stage.....	16
II.	Organisme d'accueil : GROUPE SAIDAL	16
II.1	Présentation	16
II.2	Site production SAIDAL El Harrach	16
III.	Matériels	16
III.1	Equipements et instruments	16
III.1.1	Equipements de production.....	16
III.1.2	Equipements de contrôle.....	18
III.2	Matières premières et articles de conditionnement	19
III.3	Conditions environnementales de stockage et de fabrication.....	20

TABLE DES MATIERES

III.4	Documentation support	20
III.4.1	Plan maître de validation.....	20
III.4.2	Protocole de fabrication.....	21
III.4.3	Fiches de contrôle.....	21
III.4.4	Protocole de validation.....	21
III.4.5	Rapport de validation	21
IV.	<i>Méthodologie de validation.....</i>	21
IV.1	Prérequis à la validation	21
IV.2	Développement de la formule : Allertine® 10mg.....	22
IV.3	Etude du procédé de fabrication	22
IV.3.1	Description du procédé de fabrication	22
IV.3.2	Paramètres critiques du procédé de fabrication	25
IV.4	Elaboration du plan de validation	26
IV.4.1	Objectif.....	26
IV.4.2	Rôles et responsabilités	26
IV.4.3	Protocole de validation.....	27
IV.4.4	Critères d'acceptation de la validation.....	32
IV.4.5	Gestion des déviations.....	32
IV.4.6	Classement et archivage des documents.....	32
IV.5	Contrôle des variables du procédé	32
IV.5.1	Contrôle des produits intermédiaires	32
IV.5.2	Contrôle du produit fini.....	35
IV.6	Etude de capabilité du procédé de fabrication.....	36
IV.6.1	Maîtrise statistique des procédés.....	36
IV.6.2	Etude de la capabilité du procédé.....	37
IV.6.3	Cartes de contrôle	37
IV.7	Etude de stabilité.....	38
IV.7.1	Définition.....	38
IV.7.2	Objectif.....	38
IV.7.3	Réalisation des études de stabilité	38

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE III : RESULTATS & DISCUSSIONS

1.	Nettoyage des locaux et des équipements	39
2.	Fiche de vide de ligne, pesée et fabrication	39
3.	Contrôle des produits intermédiaires	40
3.1	Contrôle du grain.....	40
3.2	Contrôles en cours de compression	40
3.3	Contrôles en cours du conditionnement.....	41
4.	Contrôle du produit fini.....	41
5.	Application de la MSP (Maitrise Statistique des Procédés) sur les résultats du contrôle de la masse moyenne des 3 lots de validation.....	43
5.1	Résultats de la masse moyenne obtenus	43
5.2	Tracés de la carte de contrôle de la moyenne	44
5.3	Rédultats de la capabilité du procédé.....	45
	CONCLUSION	48

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME



***LISTE DES
ABREVIATIONS***

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANPP** : Agence National des Produits Pharmaceutiques
- AQ** : Assurance Qualité
- ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CE** : Commission Européenne
- CP** : Capabilité Potentielle
- CPK** : Capabilité réelle
- DCI** : Dénomination Commune Internationale.
- DDF** : Date De Fabrication
- DE** : Décision d'Enregistrement
- DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobie viable Totaux
- DMLT** : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales
- DP** : Date de Péréption
- EFTA** : European Free Trade Association
- EPE** : Entreprise Publique Economique
- EU** : Union Européenne
- FDA** : Food and Drug Administration
- GMP** : Good Manufacturing Practices
- HR** : Humidité Résiduelle
- ICH** : International Conference on Harmonization
- IPC** : Contrôle In Process
- ISO** : Organisation Internationale de Normalisation
- Kp** : Kilopond (unité de mesure de la dureté)
- LAF** : Lit d'air fluidisé
- LCQ** : Laboratoire de Contrôle Qualité

LISTE DES ABREVIATIONS

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

MM : Masse Moyenne

MP : Matières Premières

MSP : Maîtrise Statistique des Procédés

NA : Non applicable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

PF : Produit Fini

POS : Procédures Opérationnelles Standard

PVC : Chlorure de Polyvinyle

PVDC : Chlorure de Polyvinylidène

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RAS : Rhinite Allergique Saisonnnière

RSD : Ecart-type-relatif

UFC : Unité Formant Colonie

US FDA : United States Food and Drug Administration

Vit C : Vitamine C

VMP : Validation master plan (Plan maître de validation)



GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Antihistaminique : est un médicament qui lutte contre l'action de l'histamine qui déclenche les effets de l'allergie.

Article de conditionnement : tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité : Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

BIN : mot anglais utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour désigner un conteneur en acier inoxydable des formes sèches.

Bonnes Pratique de Fabrication : elles constituent l'un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Conditionnement primaire : tout récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct.

Conditionnement secondaire : tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire en vue de devenir un produit fini.

Conditionnement : toutes les opérations que doit subir un produit vrac.

Contrôle de la qualité : il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées.

Contrôle en cours de fabrication : il s'agit de vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Critères d'acceptation : les critères d'acceptation représentent un ensemble de conditions (numériques ou autre mesure) adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

Dossier de lot : ensemble de documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

GLOSSAIRE

Lot : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées.

Matière première : elle désigne les matières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Numéro de lot : combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Paramètres critiques d'un procédé : ce sont des paramètres susceptibles d'influer sur la qualité du produit fini. Ils sont identifiés à la lumière d'observations antérieures (phase de développement du médicament), ou de considérations théoriques, et confirmés éventuellement par la réalisation de lots essais avant le lancement de la validation.

Procédure : description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production : toutes les opérations mises en œuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Produit fini : médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire : produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit vrac : produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Qualification : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Qualité : aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences (ICH Q9).



LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Différentes formes galénique orales solides et leurs définitions</i>	<i>4</i>
<i>Tableau 2 : Utilisations et exemples des excipients couramment ajoutés.....</i>	<i>5</i>
<i>Tableau 3 : Représentation des différents types de comprimés</i>	<i>6</i>
<i>Tableau 4 : Récapitulatif des avantages et inconvénients d'une forme comprimée</i>	<i>7</i>
<i>Tableau 5 : Opération typique d'une unité impliquée dans la granulation humide, sèche et la compression directe.....</i>	<i>8</i>
<i>Tableau 6 : Renseignements pharmaceutiques relatifs au PA.....</i>	<i>9</i>
<i>Tableau 7 : Matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication des comprimés d'Alertine®.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 8 : Paramètres critiques et leur impact sur la qualité du produit Alertine® 10 mg... </i>	<i>25</i>
<i>Tableau 9 : Paramètres à valider lors de la préparation de la solution liante</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 10 : Paramètres à valider lors du mélange des poudres</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 11 : Paramètres à valider lors des opérations de mouillage et de granulation</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 12 : Paramètres à valider lors du séchage.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 13 : Paramètres à valider lors du calibrage humide.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 14 : Paramètres à valider lors du séchage du grain</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 15 : Paramètres à valider lors du calibrage sec.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 16 : Paramètres à valider lors du mélange externe</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 17 : Paramètres à valider lors de la compression</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 18 : Paramètres à valider lors du conditionnement primaire</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 19 : Paramètres à valider lors du conditionnement secondaire.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 20 : Paramètres à valider lors du conditionnement tertiaire</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 21 : Contrôle microbiologiques</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 22 : Principaux indices de capabilité et leurs intérêts</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 23 : Déroulement d'une étude de stabilité.....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 24 : Résultats du nettoyage des locaux et des équipements</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 25 : Résultats de vide de ligne, pesée/ fabrication.</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 26 : Résultats des contrôles du grain.....</i>	<i>40</i>

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 27 : Résultats des contrôles en cours de compression</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 28 : Résultats des contrôles en cours du conditionnement.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 29 : Résultats des contrôles du produit fini.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 30 : Résultats de la masse moyenne sur les 3 lots de validation</i>	<i>43</i>



LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Balance METLER.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2 : Tamis vibrant CMA</i>	<i>17</i>
<i>Figure 3 : Ligne de granulation DIOSNA.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 4 : Presse à comprimés FETTE 2200i</i>	<i>17</i>
<i>Figure 5 : Blistéreuse MARCHESINI.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 6 : Encartonneuse MARCHESINI</i>	<i>18</i>
<i>Figure 7 : Vignetteuse MARCHESINI.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 8 : Encaisseuse MARCHESINI.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 9 : Agitateur.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 10 : Balance de précision METLER</i>	<i>19</i>
<i>Figure 11 : Friabilimètre.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 12 : Duromètre.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 13 : Spectrophotomètre</i>	<i>19</i>
<i>Figure 14 : Appareil de dissolution</i>	<i>19</i>
<i>Figure 15 : Appareil de délitement</i>	<i>19</i>
<i>Figure 16 : HPLC.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 17 : Carte de contrôle de la moyenne du lot 1.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 18 : Carte de contrôle de la moyenne du lot 2.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 19 : Carte de contrôle de la moyenne du lot 3.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 20 : Rapport de capabilité du procédé pour la masse moyenne des 3 lots</i>	<i>47</i>



INTRODUCTION

INTRODUCTION

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.

Lorsqu'un médicament est prescrit à un patient, l'objectif est de traiter ou de prévenir une maladie, grâce à un produit efficace, sûr et de bonne qualité. Cependant, la plupart des patients n'imaginent pas tout ce qui est mis en place, en amont, par les industriels, pour atteindre cette qualité. En effet, une attention particulière est apportée à un certain nombre d'éléments tels que la sélection de matériaux et de constituants de bonne qualité, la conception du produit et du procédé, la validation et le contrôle des procédés, les contrôles en cours de fabrication, l'analyse du produit fini, etc.

Plus particulièrement, la validation des procédés de fabrication constitue une des étapes cruciales et indispensables à l'obtention de médicaments sûrs. En effet, il s'agit d'un des principaux outils de l'assurance qualité (AQ) permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les caractéristiques depuis la conception jusqu'à la fin de la commercialisation.

Afin de prouver la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament avant d'avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM), les autorités réglementaires exigent qu'il soit profondément testé. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Autrement dit, ils sont concernés par la validation pharmaceutique ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés, avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée.

C'est pourquoi, toute modification importante au niveau du processus de fabrication pouvant avoir un impact sur la qualité du produit ou la reproductibilité du processus doit faire l'objet d'une validation. Dans notre cas, l'unité SAIDAL El Harrach a transféré la production de routine des comprimés d'Allertine® 10mg vers un autre site de production suite à l'acquisition de nouveaux équipements de production et de contrôle. Ces changements entravent l'enregistrement du médicament en l'absence d'une validation. Pour cela, l'entreprise a lancé la production de trois lots de validation.

INTRODUCTION

L'objectif principale de notre étude consiste donc en une validation prospective du procédé de fabrication des comprimés d'Alertine® 10mg afin de démontrer que :

- Le protocole de fabrication, déjà établi et approuvé pour fabriquer ce produit, est maîtrisé.
- Le produit fini présente les caractéristiques et la qualité requise.
- La reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité est assurée.

Le travail mené est présenté en deux parties, une partie théorique traitant les généralités sur le médicament, le profil du produit mis en jeu « ALLERTINE® 10 mg » qui est un antihistaminique, forme comprimée et enfin le concept de la validation au sein de l'industrie pharmaceutique ainsi que le contexte réglementaire et les référentiels qui lui sont liés.

La seconde partie abordera plus particulièrement la validation prospective du procédé de fabrication, avec une étude de cas pratique portant sur la principale forme orale solide qui est le comprimé.



CHAPITRE I
PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : Partie théorique

I. Généralités sur le médicament

I.1 Définition

En Algérie, selon l'article 208 du journal officiel. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 : un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions physiologiques » [1].

I.2 Composition

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actives aussi appelé principe actif et d'un ou plusieurs excipients.

I.2.1 Substance(s) active(s)

Selon la pharmacopée Européenne 9ème édition - Prescriptions générales : « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » [2].

I.2.2 Un excipient

Un excipient pharmaceutique est par définition une substance ou un groupe de substances complétant un volume d'agglomération d'un mélange, servant de véhicule et incorpore des principes actifs (PA) [3]. Et aussi défini comme tout ingrédient d'un médicament autre que le PA [4].

I.3 Types de médicaments

I.3.1 Médicament princeps

Un médicament princeps est défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [2].

CHAPITRE I : Partie théorique

I.3.2 Médicament générique

En Algérie, selon l'article 210 du journal officiel. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relatif à la définition de la spécialité générique : le médicament générique est défini comme étant «tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en PA, la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » [5].

I.4 Formes galéniques orales solides

Le tableau ci-dessous représente les définitions des différentes formes galéniques sous forme solides par voie orale

Tableau 1 : Différentes formes galénique orales solides et leurs définitions

Forme galénique	Sa définition
Poudres	Ce sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines.
Gélules	Elles comportent une enveloppe constituée par deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique.
Capsules	Elles comportent une enveloppe plus épaisse que celle des capsules à enveloppe dure qui ne comporte qu'une partie et affecte des formes variées
Granulés	Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre d'une solidité suffisante.
Comprimés	Ce sont des préparations de consistance solide et ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.
Dragées	Ce sont des comprimés nus (noyau) recouverts d'un enrobage du sucre.
Formes à macher	Innovation se développant particulièrement dans les pays anglo-saxons.

II. Forme comprimée

II.1 Définition

Selon la pharmacopée européenne 9^e Edition, les comprimés sont des préparations solides contenant 1 unité de prise d'une ou plusieurs PA. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié.

CHAPITRE I : Partie théorique

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs PA, additionnés ou non d'excipients. Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque et ils peuvent être enrobés [2].

II.2 Excipients pour comprimés

Les excipients pour comprimés et leurs utilisations sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Utilisations et exemples des excipients couramment ajoutés [7], [8].

Excipients	Utilisations & exemples
Diluants	<p>Ils sont des charges utilisées pour produire le volume requis du comprimé lorsque le dosage du médicament lui-même est insuffisant pour produire le volume. Également utilisé pour améliorer la cohésion, pour permettre l'utilisation de la compression directe.</p> <p>Exemples : Carboxyméthylcellulose ; Lactose ; sorbitol.</p>
Liants	<p>Pour former des compacts cohésifs pour tablette directement compressée.</p> <p>Exemples : Cellulose ; Povidone ; Amidon.</p>
Lubrifiants	<p>Ils sont destinés à empêcher l'adhérence des matériaux des comprimés à la surface des matrices et des poinçons, à réduire le frottement entre les particules et peuvent améliorer la vitesse d'écoulement de la granulation des comprimés.</p> <p>Exemples : Dérivés de stéarate ; Oxyde de magnésium ; Talc.</p>
Agents glissants	<p>Ils sont destinés à favoriser l'écoulement des granulés ou des poudres en réduisant la friction entre les particules.</p> <p>Exemples : Trisilicate de magnésium ; Cellulose ; Amidon.</p>
Antiadhérents	<p>Ils sont ajoutés aux formulations de comprimés pour empêcher le matériau de coller aux parois de la presse à comprimés.</p> <p>Exemples : Fécule de maïs ; stéarate métallique ; Talc.</p>
Désintégrants	<p>Ajouté à une formulation de comprimé pour faciliter sa rupture lorsqu'il entre en contact avec l'eau dans le tractus gastro-intestinal.</p> <p>Exemples : Acide alginique ; dioxyde de silicium colloïdal.</p>
Agents colorants	<p>L'utilisation de couleurs et de colorants dans un comprimé a trois objectifs : masquage des médicaments de couleur, identification du produit et production d'un produit plus élégant.</p> <p>Exemples : Colorants FD&C ou D&C ou pigments de laque.</p>
Agents aromatisants	<p>Il est nécessaire pour les comprimés à croquer. L'huile est généralement ajoutée sous une forme sèche telle que des granules séchés par pulvérisation.</p> <p>Exemples : Ethyle maltol ; Ethyle vanilline ; Menthol ; Vanilline.</p>

CHAPITRE I : Partie théorique

Absorbants

L'inclusion d'absorbants dans une formulation de comprimé est nécessaire si le produit contient une substance ayant une forte affinité pour l'eau. Les matériaux hygroscopiques, s'ils sont présents, rendent le mélange humide et difficile à manipuler pendant la fabrication.

Exemples : Silicate d'aluminium / magnésium ; Phosphate tricalcique.

II.3 Différents types de comprimés

Les comprimés sont classés en différentes catégories en fonction de leur voie et mode d'administration, et des caractéristiques de libération du médicament [9] :

Tableau 3 : Représentation des différents types de comprimés

Selon la voie d'administration [9], [10]	Comprimés oraux	La plupart des comprimés entrent dans cette catégorie. Par exemple les comprimés de Paracétamol.
	Comprimés buccaux	Ils sont destinés à être placés sous la muqueuse des joues ou entre la lèvre et la gencive [11]. Par exemple , comprimé buccal de Fentanyl.
	Sublingual	Ceux-ci sont conçus pour être placés sous la langue. Par exemple MINIRIN® (Desmopressine).
	À désintégration orale	Ceux-ci sont conçus pour les dissoudre sous la langue plutôt que de les avaler dans la gorge [11]. Par exemple , Phloroglucinol.
Basé sur les caractéristiques de libération de la substance active [9], [10]	Libération immédiate	Ils libèrent le médicament dès qu'ils entrent en contact avec les fluides de désintégration / dissolution du comprimé. Par exemple , les comprimés effervescents de la Vit C.
	Libération contrôlée	Ces comprimés sont conçus pour libérer le médicament à une vitesse prédéterminée et contrôlée. Par exemple , les comprimés d'Oxycodone HCL.
	Libération prolongée	Ceux-ci sont conçus pour libérer le médicament sur une longue période de temps, mais pas à un rythme prédéterminé. Par exemple , Tamsulosine (Tamsir®).
	Libération retardée	Ceux-ci sont conçus pour retarder la libération du médicament dès le premier contact avec le liquide de dissolution du comprimé [12]. Par exemple , les comprimés à enrobage entérique.

CHAPITRE I : Partie théorique

En fonction de leur mode d'administration [9], [10]	Effervescent	Ils sont destinés à dissoudre les comprimés dans le milieu de dissolution avant administration. Par exemple, ASPIRINE UPSA®.
	À mâcher	Ils ont un taux de dissolution plus rapide du médicament. Par exemple , comprimés à croquer Rennie®.
	Dispersibles	Ils sont conçus pour une dispersion rapide dans l'eau avant administration [11]. Par exemple , Amoxicilline
	Pastilles	Ce sont des comprimés à libération lente qui sont conçus pour libérer le médicament dans la salive par dissolution en surface. Par exemple , pastilles contre la toux.

II.4 Avantages et inconvénients des comprimés

Le tableau ci-après récapitulant les principaux avantages et inconvénients des comprimés.

Tableau 4 : Récapitulatif des avantages et inconvénients d'une forme comprimée [13].

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Plus grande précision de dose et la moindre variabilité de contenu ;• Le coût est le plus bas de toutes les formes posologiques orales ;• Plus léger, compact et facile à avaler ;• L'odeur désagréable et le goût amer peuvent être masqués par enrobage ;• La plus grande stabilité chimique et microbienne sur toutes les formes orales ;	<ul style="list-style-type: none">• Difficile à avaler chez les enfants et les patients inconscients ;• Certains médicaments résistent à la compression, en raison de la nature amorphe, du caractère de faible densité ;• Effets irritants sur la muqueuse gastro-intestinale par certains solides ;• Possibilité de problèmes de biodisponibilité résultant d'une désintégration et d'une dissolution lente.

II.5 Méthodes de fabrication des comprimés

Les produits pharmaceutiques sont traités partout dans le monde en utilisant les méthodes de compression directe, de granulation humide ou de granulation sèche. La méthode choisie dépend des caractéristiques individuelles des matières premières [14].

Le tableau ci-dessous décrivant les différentes étapes qui découlent de chaque méthode de fabrication des comprimés.

CHAPITRE I : Partie théorique

Tableau 5 : Opération typique d'une unité impliquée dans la granulation humide, sèche et la compression directe [15].

Granulation humide	Granulation sèche	Compression directe
<ol style="list-style-type: none">1. Broyage et mélange du PA et d'excipients2. Préparation de la solution de liant3. Masse humide par addition de solution liante ou de solvant de granulation4. Tamisage de la masse humide5. Séchage des granulés humides6. Criblage de granulés secs7. Mélange avec un lubrifiant et un désintégrant pour produire une "poudre courante"8. Compression du comprimé	<ol style="list-style-type: none">1. Broyage et mélange du PA et d'excipients2. Compression en lingots ou compactage au rouleau3. Broyage et tamisage des lingots et de la poudre compactée4. Mélange avec lubrifiant et désintégrant5. Compression du comprimé	<ol style="list-style-type: none">1. Broyage et mélange du PA et d'excipients2. Compression du comprimé

III. Loratadine 10 mg Comprimé

Parmi les médicaments fabriqués par l'usine SAIDAL El Harrach, Algérie, on s'est intéressé à l'ALLERTINE® 10 mg. Ce médicament est un antihistaminique oral de 2^{ème} génération.

III.1 Forme et présentation

Comprimé nu, blanc, rond, plat, sécable, de 6 mm de diamètre. Boite de 20 comprimés sous plaquette thermoformée [16].

III.2 Composition

Chaque comprimé contient [16] :

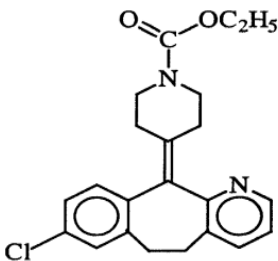
- **Principe actif** : loratadine.
- **Excipients** : lactose monohydrate ; amidon de maïs, stéarate de magnésium, eau purifiée.

III.3 Renseignements pharmaceutiques

Les informations pharmaceutiques de la molécule loratadine 10 mg sous sa forme comprimée sont décrites dans le tableau 5 suivant :

CHAPITRE I : Partie théorique

Tableau 6 : Renseignements pharmaceutiques relatifs au PA [17]

<ul style="list-style-type: none">• Dénomination internationale : Loratadine (DCI)	 <p>Structure moléculaire</p>
<ul style="list-style-type: none">• Nom chimique 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-b] pyridin-11-ylidène)-1-pipéridinecarboxylate d'éthyle.	
<ul style="list-style-type: none">• Formule moléculaire : C₂₂H₂₃ClN₂O₂	
<ul style="list-style-type: none">• Masse moléculaire : 382,89 g/mol	
<ul style="list-style-type: none">• Description : La loratadine est une poudre de blanc à blanc cassé, dont le point de fusion va de 132,0 °C à 137,0 °C.	

III.4 Intérêt

Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique [18]. Les antihistaminiques oraux de deuxième génération, tel que la Loratadine, sont le traitement de première intention de la Rhinite Allergique Saisonnnière (RAS). Ils sont préférés en raison de leurs effets sédatifs moindres et de l'absence d'altération des fonctions cognitives [19].

III.5 Mode d'action

Loratadine est un antagoniste sélectif des récepteurs périphérique H1 de l'histamine [20] et compétitif de ce dernier sur ces récepteurs, présents sur les terminaisons nerveuses [21].

IV. Validation des procédés de fabrication

IV.1 Définitions

a) Commission Européenne (CE)

La validation est définie comme « l'action garantissant, conformément aux principes des BPF, que toute procédure, processus, équipement, matériel, activité ou système conduit effectivement aux résultats attendus » [22].

b) Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La validation est définie comme « une action pour laquelle toute procédure, processus, équipement, matériel, activité ou système conduit effectivement aux résultats attendus » [23].

c) United States Food and Drug Administration (USFDA)

Elle a validation du procédé de fabrication comme « l'établissement de preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un procédé spécifique produira systématiquement un produit répondant à ses spécifications et caractéristiques de qualité prédéterminées » [24].

CHAPITRE I : Partie théorique

IV.2 Importance de la validation [25]

- Réduction du coût de la qualité et optimisation du procédé ;
- Assurance de la qualité, sécurité et meilleur qualité client.

IV.3 Types de validation d'un procédé de fabrication

L'efficacité de la validation du procédé de fabrication contribue de manière significative à assurer la qualité des médicaments. Elle comprend [26] :

IV.3.1 Validation prospective

Dans la validation prospective du processus, le plan expérimental connu sous le nom de protocole de validation (après l'achèvement des essais de qualification) est préparé avant que le procédé ne soit utilisé à des fins commerciales. Afin de produire des données de soutien pour la validation, il est nécessaire de procéder à un certain degré d'expérimentation prospective.

IV.3.2 Validation simultanée ou concomitante

La validation du procédé simultané établit la preuve documentée que le processus est dans un état de contrôle pendant l'exécution réelle du procédé. Les essais en cours de procédé et/ou la surveillance des opérations critiques pendant la fabrication de chaque lot de production sont effectués pour la validation du procédé simultané.

IV.3.3 Validation rétrospective

Lorsque la validation est basée sur les données historiques tirées des enregistrements des lots de production achevés et utilisées comme preuve documentée pour affirmer que le procédé a été maîtrisé, on parle de validation rétrospective du procédé.

IV.3.4 Revalidation

La revalidation permet de s'assurer que les modifications du procédé et/ou de l'environnement de traitement, qu'elles soient intentionnelles ou non, n'affectent pas négativement les caractéristiques du procédé et les attributs de qualité du produit.

La revalidation peut être subdivisée en deux catégories :

- Revalidation après toute modification ayant une incidence sur la qualité du produit
- Revalidation périodique effectuée à intervalles réguliers

CHAPITRE I : Partie théorique

IV.4 Différentes phases de validation

Les activités relatives aux études de validation peuvent être classées en trois [27] :

IV.4.1 Phase 1 : Phase de qualification de prévalidation

Cette phase couvre toutes les activités liées à la recherche et au développement du produit, aux études de formulation des lots pilotes, aux études de mise à l'échelle, au transfert de la technologie vers les lots à l'échelle commerciale, à l'établissement des conditions de stabilité et de stockage, à la manipulation des formes de dosage en cours de fabrication et finies, à la qualification de l'équipement, à la qualification de l'installation, au document de référence de la production, à la qualification opérationnelle et à la capacité du procédé.

IV.4.2 Phase 2 : Phase de validation du procédé

Elle est conçue pour vérifier que toutes les limites établies du paramètre critique du procédé sont validées et que le produit est satisfaisant.

IV.4.3 Phase 3 : Phase de maintenance de la validation

Elle nécessite un examen fréquent de tous les documents relatifs au processus, y compris la validation des rapports d'audit, afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de changements, de déviations, de défaillances et de modifications du processus de production et que toutes les procédures opérationnelles standard (POS), y compris les procédures de contrôle des changements, ont été suivies.

IV.5 Autres types de validation

IV.5.1 Validation des équipements (Qualification)

La validation des équipements appelée aussi qualification. La validation de l'équipement est divisée en [26] :

- Qualification de conception (QC) : c'est la vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements est adaptée à l'objectif visé ;
- Qualification d'installation (QI) : Documente les attributs statiques spécifiques d'une installation ou d'un élément pour prouver que l'installation de l'unité a été correctement effectuée et que les spécifications d'installation du fabricant ont été respectées ;
- Qualification opérationnelle (QO) : Après l'installation, il faut s'assurer que l'équipement peut fournir des plages de fonctionnement telles que spécifiées dans le bon de commande ;
- Qualification de performance (QP) : Prouver que le processus fonctionne correctement.

CHAPITRE I : Partie théorique

IV.5.2 Validation des méthodes analytiques

La validation de la méthode analytique n'est qu'un type de validation requise lors du développement et de la fabrication d'un médicament. Cela implique l'évaluation des attributs de qualité du produit par des tests pour démontrer que la fiabilité est maintenue tout au long du cycle de vie et que la précision, l'exactitude, la spécificité, la limite de détection, la limite de quantification, la linéarité, la sélectivité n'ont pas été compromises [28].

IV.5.3 Validation des méthodes de nettoyage

La validation du nettoyage est la méthodologie utilisée pour s'assurer qu'un procédé de nettoyage élimine les résidus de l'ingrédient pharmaceutique actif du produit fabriqué dans un équipement, les aides au nettoyage et s'assurer que tous les résidus sont éliminés à des niveaux prédéterminés pour assurer la qualité du prochain produit à fabriquer [28].

IV.5.4 Validation des systèmes informatiques

La validation informatique englobe les ordinateurs qui contrôlent directement le procédé ou le système ou collectent des données analytiques. La validation informatique comprend la qualification de tous les logiciels et matériels qui ont un impact sur la qualité d'un produit [28].

IV.6 Aspect réglementaire

IV.6.1 International Council for Harmonization "ICH"

Quatre guidelines ICH ont été dédiées à la validation du procédé de fabrication [29] :

➤ **Q8 « Développement Pharmaceutique » et Q8R « Révision du Q8 »**

Ce document aborde le principe de « qualité par la conception ». La qualité doit être conçue et construite dans le produit et le procédé de fabrication, et non seulement testée. Les caractéristiques du produit et du procédé doivent être scientifiquement conçues pour atteindre les exigences de qualité requises.

➤ **Q9 « Gestion du Risque Qualité »**

Le but principal de la gestion du risque est la protection du patient : cette gestion du risque doit être basée sur une approche scientifique et mettre en œuvre un travail multidisciplinaire. La gestion du risque doit être appliquée à toute spécialité ou système.

➤ **Q10 « Système Qualité Pharmaceutique »**

CHAPITRE I : Partie théorique

Le système Qualité Pharmaceutique a pour objectif :

- ✓ Etablir, adapter et maintenir un système permettant de fournir un produit avec les attributs de qualité appropriés aux besoins du patient, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des clients ;
- ✓ Développer et utiliser un contrôle efficace et un système de contrôle pour la performance du procédé et la qualité du produit ;
- ✓ Identifier et mettre en place les améliorations appropriées à la qualité du produit, les améliorations du procédé, la réduction de la variabilité.

IV.6.2 Les Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne « BPF »

Les BPF européennes sont des normes de qualité définies par l'Union Européenne, en vue de garantir une production et un contrôle cohérent des médicaments, conformément aux normes de qualité applicables à l'usage auquel ils sont destinés.

Par ailleurs, dans le cadre d'une exigence réglementaire et de qualité, les fabricants industriels sont dans l'obligation de se conformer aux exigences BPF, tant pour la fabrication des médicaments, que pour l'utilisation de principes actifs fabriqués aussi selon les BPF.

Le guide des BPF est constitué de 9 chapitres généraux et de 20 lignes directrices particulières.

Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et dans la ligne directrice 15 « Qualification et Validation » [30].

➤ Guide BPF - Chapitre 5 : Production

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

Toute modification dans la formule ou dans la méthode de préparation doit faire l'objet d'une validation dont les aspects généraux sont traités dans les points suivants :

- Les études de validation doivent conforter les BPF, elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.
- Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne un produit de la qualité requise.

CHAPITRE I : Partie théorique

- Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.
- Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

➤ **Guide BPF - Annexe 15 : Qualification et Validation**

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives.

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

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

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

IV.6.3 Les Good Manufacturing Practices Américaines « GMP »

Aux Etats-Unis, le code régissant les BPF est le Code of Federal Regulations, Title 21, part 211. Il est constitué de 11 chapitres généraux semblables au guide Européen [31].

IV.6.4 Réglementation Algérienne

En Algérie, l'autorité réglementaire, Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, plus précisément « la Direction de la Pharmacie », a mis en place un document définissant les règles relatives aux BPF.

Chapitre 4.9. Page 301 : Les études de validation doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés ;

Chapitre 4.10. Page 302 : Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise ;

CHAPITRE I : Partie théorique

Chapitre 4.11. Page 302 : il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus [32].

IV.6.5 Agence Nationale des produits pharmaceutiques (ANPP - Algérie)

La création de l'ANPP dont le siège est à Alger, en vertu du décret exécutif 19-190 du 3 juillet 2019 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques. Parmi ses missions, l'Agence sera chargée [33] :

- D'assurer une mission de service en matière d'enregistrement, d'homologation et de contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux.
- De contribuer à la définition des règles de bonnes pratiques de fabrication, de stockage, de distribution et de dispensation des produits pharmaceutiques ;
- D'émettre un avis sur les autorisations ATU de médicaments non enregistrés ;
- De contribuer à l'élaboration des stratégies de développement du secteur pharmaceutique ;



PARTIE PRATIQUE



CHAPITRE II
MATERIEL & METHODES

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

I. Description du stage

Au cours de notre stage au sein de l'industrie pharmaceutique, **Groupe SAIDAL - Complexe Biotique de El Harrach**, qui s'inscrit dans le cadre de notre projet de fin d'étude portant sur la validation du procédé de fabrication d'une forme sèche à savoir les comprimés d'ALLERTINE® 10 mg en vue de l'obtention du diplôme de Master.

Ce stage nous a permis de découvrir cette usine qui est conçue entièrement aux normes BPF et dotée de quatre lignes de conditionnement ainsi qu'un laboratoire de contrôle qualité qui assure le contrôle des médicaments de manière continue à toutes les phases de la fabrication.

Nous avons principalement travaillé au niveau du département de production en suivant les 3 lots de validation du produit en question essentiellement l'enchaînement des différentes étapes du procédé de fabrication ainsi que les tests de contrôle réalisés tout au long du process, allant des matières premières non contrôlées jusqu'au conditionnement du produit.

II. Organisme d'accueil : GROUPE SAIDAL

II.1 Présentation

SAIDAL est le premier laboratoire pharmaceutique producteur de médicaments générique en Algérie. Fondé en 1982 pour répondre au besoin d'asseoir une industrie pharmaceutique locale à même de garantir la disponibilité des médicaments et améliorer l'accès de citoyens aux traitements, SAIDAL est aujourd'hui organisé en groupe industriel spécialisé dans le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain [34].

II.2 Site production SAIDAL El Harrach

La nouvelle usine d'El Harrach s'étend sur une superficie de plus de 3.9 ha, est spécialisée dans la production des formes sèches (comprimés et gélules) [34]

III. Matériels

III.1 Equipements et instruments

Tous les équipements ont été qualifiés et les instruments ont été étalonnés.

III.1.1 Equipements de production

❖ Centrale de pesée

- **Balance METLER** : de capacité de 150 kg (Min = 0.05 kg, incertitude = 0.01 kg) pour la pesée des matières premières. (*Figure 1*)

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- **Tamis vibrant CMA** : il permet le tamisage des matières premières afin de sélectionner la fraction granulométrique voulue et séparer les agglomérats de poudre formés.



Figure 1 : Balance METLER



Figure 2 : Tamis vibrant CMA

❖ *Ligne de granulation*

- **Mélangeurs granulateurs Diosna série P800** : sont des machines de haute performance pour la production, destiné à assurer en une seule étape les opérations de mélange et de granulation. (*Figure 3*)
- **Calibreur E-VIANI modèle EV380 avec grille d'ouverture de moule de 1.6 mm** : son rôle majeur est d'homogénéiser la taille des grains fabriqués.
- **BIN mélangeur** : conteneur en acier inoxydable pour les formes sèches.



Figure 3 : Ligne de granulation DIOSNA

❖ *Salle de compression*

La compresseuse de marque Fette 2200i : d'une capacité de production de 256 000 comprimés par heure »
Les premiers comprimés ont été réalisés avec un poinçon rond de 8 mm, assurant la transformation des grains en comprimés (opération de compression).



Figure 4 : Presse à comprimés FETTE 2200i

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ Ligne de conditionnement

- **Blistéreuse MARCHESINI** : elle est utilisée pour former des blisters pleins constitués de PVC, du produit et d'aluminium, et répondant aux critères de qualité requis. (*Figure 5*)
- **Encartonneuse MARCHESINI** : son rôle est d'introduire les blisters et la notice dans leur étui. Pour cela, la machine dispose de magasins à étuis et à notices. (*Figure 6*)
- **Trieuse pondérale METTLER TOLEDO** : elle permet de contrôler le poids ou le remplissage de chaque produit ou de les trier en fonction des valeurs mentionnées.
- **Vignetteuse MARCHESINI** : elle permet de déposer automatiquement une vignette autocollante sur la boîte en sortie de l'encartonneuse. (*Figure 7*)
- **Encaisseuse MARCHESINI** : elle regroupe les étuis en caisses pour l'expédition. Cette caisse est ensuite scotchée et marquée avant d'être placée sur la palette. (*Figure 8*)



Figure 5 : Blistéreuse MARCHESINI



Figure 6 : Encartonneuse MARCHESINI



Figure 7 : Vignetteuse MARCHESINI



Figure 8 : Encaisseuse MARCHESINI

III.1.2 Equipements de contrôle

- **Agitateur VELP/ AM** : utilisé pour assurer l'homogénéisation d'un milieu. (*Figure 9*)
- **Balance de précision METLER** : elle sert à évaluer les masses par comparaison avec des poids. (*Figure 10*)
- **Duromètre PHARMA TEST** : utilisé pour mesurer la dureté par détermination de la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. (*Figure 12*)

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- **Friabilimètre PHARMA TEST** : pour la détermination de la friabilité. (*Figure 11*)
- **Spectrophotomètre SAFAS** permettant de réaliser une mesure spectrophotométrique. (*Figure 13*)
- **Appareil de dissolution PHARMA TEST** : pour le test de dissolution. (*Figure 14*)
- **Appareil de délitement PHARMA TEST** : utilisé pour déterminer le temps de désintégration (délitement) des comprimés. (*Figure 15*)
- **Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC SHIMADZU)** : permet l'identification, la séparation et le dosage d'un composé ou d'un mélange de composés. (*Figure 16*)

		
<i>Figure 9 : Agitateur</i>	<i>Figure 10 : Balance de précision METLER</i>	<i>Figure 11 : Friabilimètre</i>
		
<i>Figure 12 : Duromètre</i>	<i>Figure 13 : Spectrophotomètre</i>	<i>Figure 14 : Appareil de dissolution</i>
		
<i>Figure 15 : Appareil de délitement</i>	<i>Figure 16 : HPLC</i>	

III.2 Matières premières et articles de conditionnement

Les matières premières et les articles de conditionnement sont livrés par les mêmes fournisseurs de l'ancien site. A leur réception, ils sont mis en quarantaine jusqu'à ce que le laboratoire du contrôle qualité prouve la conformité de leur identité et pureté. Une fois fait, ils seront stockés au niveau du magasin.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

Tableau 7 : Matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication des comprimés d'Alertine®

Composants	Fonction
Matières premières	
Loratadine micronisée	Principe actif ou substance active
Amidon de maïs pré-gélatinisé	Diluant
Lactose monohydraté	Liant, désintégrant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Eau purifiée	Solvant de mouillage
Articles de conditionnement	
Film aluminium	Article de conditionnement primaire
Film PVC	Article de conditionnement primaire
Notice	Article de conditionnement secondaire
Etuils	Article de conditionnement secondaire
Vignette	Article de conditionnement secondaire

III.3 Conditions environnementales de stockage et de fabrication

Le bon déroulement du procédé de fabrication nécessite la vérification des paramètres critiques environnementaux tels que la température et l'humidité relative.

Ces deux paramètres doivent être mesurés dans toutes les salles de la ligne de production.

III.4 Documentation support

Un programme de validation efficace doit s'accompagner d'une documentation étendue depuis le début du développement du médicament. Les documents doivent être soigneusement préparés, revus, signés et datés par des personnes compétentes autorisées.

III.4.1 Plan maître de validation

C'est un document qui inclut les informations les plus importantes du projet et peut être utilisé comme un guide. Le VMP devrait donner une vue globale et brève des projets, tâches, outils, ressources et méthodes qui seront utilisés. Selon les BPF, il doit avoir au minimum :

- La politique de validation de l'entreprise ;
- La structure organisationnelle des activités de validation ;
- Le relevé des systèmes, installations, équipements et procédés à valider ;
- Le format de la documentation ;
- La planification et la programmation de la validation ;
- La maîtrise des changements ;
- La définition des rôles et responsabilités de tous les intervenants.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

III.4.2 Protocole de fabrication

Il renseigne sur le suivi des étapes du processus et des paramètres de validation. Il fait partie du dossier de lot de chaque lot de validation.

III.4.3 Fiches de contrôle

Elles sont émises par la production et mises à la disposition des opérateurs pour suivre les étapes de fabrication et de conditionnement primaire et secondaire.

III.4.4 Protocole de validation

Le protocole de validation constitue un sommaire de ce que l'on souhaite réaliser, il décrit la manière dont la validation devra être effectuée. Il devrait :

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

III.4.5 Rapport de validation

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du procédé, il résume les résultats sous forme de graphiques et tableaux. Il inclut [30] :

- L'explication de toute déviation aux procédures, spécifications ou critères d'acceptation;
- Une copie des dossiers de lot et des matières premières insérée en annexe, même si cela augmente considérablement la taille du rapport ;
- Les données de stabilité qui peuvent être ajoutées plus tard si nécessaire ;
- Une conclusion sur le procédé de fabrication ;
- Une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation ;
- Les signataires de ce rapport sont les mêmes que ceux du protocole.

Les données du rapport devraient être utilisées comme un fondement pour les fabrications futures.

IV. Méthodologie de validation

IV.1 Prérequis à la validation

Avant le démarrage d'une validation, certains aspects doivent être préalablement mis au point et validés tout comme :

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- Les informations relatives au développement du médicament (études de compatibilité entre principes actifs et excipients, entre produit fini et matériaux de conditionnement, études de stabilité, ...)
- La fourniture des services critiques (eau, air, azote, alimentation électrique, etc.) ;
- Le nettoyage des équipements et la désinfection des locaux ;
- La qualification des équipements et l'étalonnage des instruments ;
- Le personnel conduisant l'étude qui devrait être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter ses tâches ;
- Toutes les données générées pendant les études antérieures doivent être revues et évaluées contre des critères prédéterminés ;
- La documentation complète qui devrait être disponible pour définir un support et enregistrer toute la validation du procédé.

IV.2 Développement de la formule : Allertine® 10 mg

Les lots de validation sont de taille égale à 125 Kg et fabriqués selon la formule suivante :

Loratadine.....	10 mg
Lactose monohydraté.....	X mg
Stéarate de magnésium	Y mg
Eau purifiée.....	M ml
Amidon de maïs pré-gélatinisé	N mg

NB : les quantités des excipients ne sont pas déclarées par mesure de confidentialité relevant de l'entreprise.

IV.3 Etude du procédé de fabrication

IV.3.1 Description du procédé de fabrication

Les trois lots de validation d'Allertine® doivent être fabriqués consécutivement et dans les mêmes conditions. La fabrication se fait selon les étapes suivantes :

❖ *Pesée des matières premières*

Les matières premières sont pesées au niveau de la centrale de pesée et identifiées au fur et à mesure en collant à chaque sac de la matière en question le ticket de pesée et l'étiquette d'identification.

❖ *Stockage des matières premières après pesée*

Les sacs de MP pesées et identifiées sont stockés dans le local « MP Après Pesée ».

❖ *Granulation*

- **Préparation de la solution liante :** l'eau purifiée est introduite avec le décalitre en inox dans la cuve INOXPA qui sera soumise à une agitation avec chauffage.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

L'amidon de maïs est dispersé manuellement avec la pale jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène qui est par la suite introduite dans la cuve INOXPA contenant de l'eau chaude sous agitation continue.

Le chauffage de la solution de mouillage dans la cuve INOXPA est maintenu jusqu'à atteinte de la température cible qui permettrait la formation d'empois d'amidon.

Une fois formé, le chauffage est arrêté et la solution de mouillage est laissée refroidir sans agitation jusqu'à atteinte de la température cible.

- **Chargement des matières premières** dans le mélangeur granulateur P800 sous agitation avec décolmatage fréquent dans l'ordre suivant : Lactose monohydraté, loratadine, lactose monohydraté, amidon de maïs.

- **Mélange des poudres à sec** dans le mélangeur granulateur.

- **Mouillage et granulation** : la totalité de la solution de mouillage maintenue sous agitation est pulvérisée sur le mélange de poudres sous agitation avec la pompe péristaltique.

En fin de mouillage, la vitesse d'agitation du mélangeur granulateur est augmentée.

- **Préchauffage du lit d'air fluidisé.**

- **Calibrage humide et transfert du grain** vers le lit d'air fluidisé.

- **Séchage du grain** jusqu'à l'obtention d'un taux d'humidité résiduelle de 1% à 3 %. Pour mesurer l'humidité résiduelle, il suffit de prélever un échantillon du grain obtenu à l'aide de la vanne d'échantillonnage et d'effectuer la mesure grâce à une thermobalance. La fiche de contrôle du taux d'humidité résiduelle en cours du séchage est alors renseignée puis jointe au dossier de lot.

- **Calibrage sec** : le grain sec est transféré du lit d'air fluidisé vers le BIN à travers le calibre sec et le convoyeur pneumatique.

❖ *Pesée des BINS et calcul du rendement de granulation*

Sa formule de calcul est donnée comme suit : Mélange externe et lubrification

$$\text{Rendement} = (\text{Masse du grain fabriqué} / \text{Masse théorique du grain}) \times 100$$

Dans le mélangeur du BIN, le stéarate de magnésium est ajouté au grain calibré constituant ainsi la phase externe qui sera suffisamment mélangée à une vitesse donnée. En fin de mélange, un échantillonnage est effectué.

❖ *Stockage du grain*

Dans le BIN au niveau du couloir propre.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ *Compression*

- **Montage de la presse à comprimé FETTE 2200i TYPE B** : les accessoires de la presse à comprimer sont montés à savoir : la came de remplissage, les poinçons supérieurs et inférieurs (ronds, plats, de 6 mm de diamètre munis d'une barre de cassure) ainsi que les matrices, le racleur de comprimés et de poudres, la trémie de remplissage et le dépoussiéreur.
- **Opération de compression** : la comprimeuse est mise en marche pendant 15 min, la trémie de remplissage est alimentée en grain en ouvrant la vanne du BIN. Le dépoussiéreur et le détecteur des métaux sont activés. Les paramètres de la compression sont réglés suivant les spécifications du produit Allertine® 10 mg. Un échantillonnage du vrac est effectué.

❖ *Stockage des comprimés*

Dans des futs au niveau du local de stockage du vrac.

❖ *Conditionnement primaire*

Lors du conditionnement primaire, il est préconisé d'éviter un contact prolongé du produit avec l'air. Il se déroule en plusieurs étapes :

- Alimentation en film de formage PVC et contrôle du chauffage de la plaque de préchauffage supérieure et inférieure ;
- Contrôle de la présence de jonctions sur le film de formage et thermoformage des cavités en PVC ;
- Alimentation des alvéoles par l'intermédiaire du chargeur à plaques ;
- Alimentation du film d'opercule en aluminium ;
- Fermeture des blisters avec le film d'opercule ;
- Contrôle de réchauffage des plaques de scellage ;
- Impression des données variables sur le blister ;
- Découpe des blisters ;
- Entrepôt automatique.

❖ *Conditionnement secondaire*

Il s'effectue comme suit :

- Empilement des blisters au niveau de l'entrepôt automatique ;
- Contrôle de l'insertion du produit à l'intérieur du tiroir ;
- Préparation de la notice étendue pour l'insertion dans l'étui ;
- Formage de l'étui ;
- Introduction du blister dans l'étui ;
- Contrôle de présence de la notice à l'intérieur de l'étui ;

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- Impression des données variables sur l'étui du côté de l'opérateur ;
- Clôture de l'étui à l'encastrement ;
- Application de la vignette sur l'étui ;
- Contrôle de la présence de la vignette et élimination des étuis sans vignette ;
- Sortie de la machine.

IV.3.2 Paramètres critiques du procédé de fabrication

Les paramètres critiques de chaque étape de fabrication sont traités dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : Paramètres critiques et leur impact sur la qualité du produit Allertine® 10 mg

Etape du procédé	Paramètre à valider	Impact sur la qualité	Contrôle en cours de fabrication
Pesée	- Condition environnementale - Balance et quantités	Régularité de fabrication	- Température - Humidité résiduelle (HR) - Conformité des pesées
Tamissage	- Ouverture de maille	Distribution granulométrique	- Numéro de tamis
Mélange	- Étiquetage des sacs (nom de produit, numéro de lot, étape de fabrication) - Temps de mélange - Vitesse de mélange	Homogénéité	- Dosage du PA
Mouillage	- La pression d'air - Débit de pulvérisation - Vitesse d'agitation - Temps de mouillage	Cohésion des particules	
Granulation	- Vitesse d'agitation - Temps de granulation - Ouverture de maille	Granulométrie des grains	- Aspect du grain
Séchage	- Température séchage - Temps de séchage	Collage ou friabilité	- Teneur en eau - Dosage du PA - Dissolution
Compression	- Course du poinçon inférieur - Force de compression - Course du poinçon supérieur	- Uniformité de masse - Uniformité de teneur - Désintégration	- Aspect - Épaisseur des comprimés - Masse moyenne - Résistance à la rupture (dureté) - Friabilité - Temps de désagrégation

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

Conditionnement primaire (mise sous blister)	<ul style="list-style-type: none">- Vitesse de blistéreuse- Température scellage- Température formage	<ul style="list-style-type: none">- Identité visuelle- Étanchéité	<ul style="list-style-type: none">- Contrôle du système de détection des caméras- Contrôle de l'aspect des blisters- Test d'étanchéité
Conditionnement secondaire (mise en étui) et tertiaire	<ul style="list-style-type: none">- Vitesse de l'encartonneuse	<ul style="list-style-type: none">- Identité visuelle	<ul style="list-style-type: none">- Collage des étuis- Fermeture des étuis- Pliage des notices- Insertion de vignettes- Contrôle des caisses

IV.4 Elaboration du plan de validation

IV.4.1 Objectif

Le plan de validation est un document décrivant les activités à inclure dans un processus de validation et les critères d'acceptation d'un procédé de fabrication. Il possède de nombreux objectifs :

- Il démontre l'engagement de l'entreprise pour la qualification de l'équipement et la validation du procédé dans le cadre de la politique de l'entreprise ;
- Il sert de ressource pour le développement des plans de qualification et de validation de système. Cela contribuera à rendre la planification plus efficace.
- Il aide tous les membres de l'équipe de validation à connaître leurs responsabilités et la mise en place d'une organisation de toutes les activités de validation.

IV.4.2 Rôles et responsabilités

Plusieurs départements participent à la réalisation de la validation en assurant chacun des missions bien définies.

❖ *Département de l'assurance qualité*

- Rédaction des protocoles de validation et qualification ;
- Encadrement de l'équipe de réalisation ;
- Établissement des spécifications des tests réalisés sur les matières premières, les articles de conditionnement, le produit fini et lors de l'étude de stabilité.

❖ *Département de production*

- Organiser, planifier, réaliser, diriger, contrôler et enregistrer les différentes opérations de production.

❖ *Département de contrôle qualité*

- Validation analytique des méthodes de contrôle ;

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- Réalisation des tests physico-chimiques et microbiologiques requis ;
- Réalisation de l'étude comparative de profils de dissolution avec le produit princeps ;
- Réalisation des études de stabilité ;
- Établissement des bulletins d'analyse.

❖ *Département techno-réglementaire*

- Coordination, suivi du plan de renouvellement et planification ;
- Organisation de la transmission des informations réglementaires dans les services ;
- Préparation et dépôt des dossiers de renouvellement auprès des autorités ;
- Décision quant au statut final des lots de validation ;
- Mise en œuvre de la stratégie techno-réglementaire du renouvellement des AMM.

IV.4.3 Protocole de validation

Le protocole de validation définit tous les paramètres devant être validés à chaque étape du processus de fabrication du produit ainsi que les spécifications requises.

❖ *Vérification générale*

Avant d'entamer la production, nous devons vérifier les critères suivants selon une check-list préétablie :

- Vérifier le vide de ligne et le statut de la salle ;
- Vérifier si le nettoyage des salles et des équipements est à jour ;
- Vérifier si l'étalonnage des équipements est à jour ;
- Vérifier l'identification des fûts et des sacs de matières premières ;
- Vérifier les paramètres thermo-hygrométriques et s'assurer que l'humidité de la salle soit < 45% pendant toutes les étapes.

❖ *Préparation de la solution liante*

Tableau 9 : Paramètres à valider lors de la préparation de la solution liante

<i>Désignation de l'opération</i>	<i>Paramètre</i>	<i>Normes</i>
<i>Introduire l'eau purifiée avec le décalitre en inox dans la cuve INOXPA.</i>	V_{eau}	25 L
<i>Lancer l'agitation avec chauffage.</i>	Vitesse d'agitation T° eau	250 tours/min 80 - 90 °C
<i>Introduire l'eau purifiée dans le décalitre en inox.</i>	V_{eau}	5 L
<i>Disperser l'amidon de maïs manuellement avec la pale jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.</i>	Quantité d'amidon de maïs	2 Kg
	Aspect	Suspension homogène

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

<i>Introduire la suspension d'amidon de maïs dans la cuve INOXPA contenant de l'eau chaude sous agitation continue.</i>	Vitesse d'agitation	250 tours/min
<i>Continuer le chauffage de la solution de mouillage dans la cuve INOXPA jusqu'à atteinte de la température cible.</i>	T° cible	80 - 85 °C
<i>Maintenir la température jusqu'à formation d'empois d'amidon.</i>	Temps de formation de l'empois d'amidon	20 min
<i>Laisser refroidir sans agitation jusqu'à atteinte de la température cible</i>	T°	40 - 45 °C

❖ Mélange des poudres

Tableau 10 : Paramètres à valider lors du mélange des poudres

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Chargement des matières premières	• Vitesse de la pale de mélangeur	5 tours/min
	• Décolmatage des filtres	Tous les 30 secs
Mélange des poudres à sec	• Vitesse de la pale de mélangeur	50 tours/min
	• Durée de mélange	10 min

❖ Mouillage et granulation

Tableau 11 : Paramètres à valider lors des opérations de mouillage et de granulation

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
• Maintenir le mélange des poudres sous agitation.	• Vitesse du mélangeur	50 tours/min
	• Durée	3 min
• Maintenir la solution de mouillage sous agitation.	• Vitesse d'agitation de la solution	250 tours/min
• Pulvériser la totalité de la solution de mouillage (liante) avec la pompe péristaltique.	• Diamètre de la buse	5.5 mm
	• Débit	6-7 kg/min
	• Vitesse de la pompe	200-205 tours/min
• A la fin du mouillage, augmenter la vitesse du mélangeur granulateur et agiter	• Vitesse d'agitation	100 tours/min
	• Durée	1 min

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ Préchauffage du lit d'air fluidisé (LAF)

Tableau 12 : Paramètres à valider lors du séchage

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Procéder au préchauffage du LAF	T° du LAF	60 °C
Procéder au refroidissement du LAF	T° du LAF	30° à 40 °C

❖ Calibrage humide et transfert du grain vers LAF

Tableau 13 : Paramètres à valider lors du calibrage humide

Paramètres	Normes
Consigne de décolmatage des filtres.	En continu
Ouverture de maille du tamis calibreur humide.	8 mm
Vitesse de rotation du calibreur humide.	300 tours/min
T° du Calibreur.	≤ 25°C
Augmenter progressivement la vitesse d'agitation de la pale du mélangeur jusqu'au transfert complet du grain	1 tours/min (2-4 min) 2 tours/min (2-3 min) 3 tours/min (3-4 min) 4 tours/min (2-3 min)
Déshumidificateur %	7 %
Batterie de chauffe%	0 %
Clapet air entrée %	40 %
Clapet air sortie %	60 %
Débit air entrée m ³ /h	1600-1800 m ³ /h
T° du produit °C	≤ 25°C

❖ Séchage du grain

Tableau 14 : Paramètres à valider lors du séchage du grain

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Sécher le grain jusqu'à obtention d'un taux d'humidité de 1% à 3 %	▪ Déshumidificateur %	7 %
	▪ Batterie de chauffe %	10 %
	▪ Clapet air entrée %	40-50 %
	▪ Clapet air sortie %	55-70 %
	▪ Débit air entrée m ³ /h	2000-2500 m ³ /h
	▪ T° du produit °C	< 30 °C
Paramètre de fin de séchage	▪ Humidité résiduelle	1% à 3%

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ Calibrage sec

Tableau 15 : Paramètres à valider lors du calibrage sec

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Transférer le grain sec du LAF vers le BIN à travers le calibre sec et le convoyeur pneumatique.	- Clapet air entrée %	40 %
	- Clapet air sortie %	60 %
	- Débit air entrée m ³ /h	1800 m ³ /h
	- Fréquence de décolmatage	En continu
	▪ Phase de remplissage :	
	- Vanne de décharge du produit LAF	Ouverte
	- Pompe d'aspiration	Ouverte
	- Durée de la phase(sec)	30 secs
	▪ Phase d'évacuation :	
	- Pompe d'aspiration	Fermée
	- Vanne de décharge du produit LAF	Fermée
	- Ouverture de maille du tamis	1.5 mm
	- Vitesse de rotation	600 à 800 tours/min

❖ Mélange externe et lubrification

Tableau 16 : Paramètres à valider lors du mélange externe

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Mélange externe	- Vitesse de mélangeur	10 tours/min
	- Durée du mélange	5 min
Lubrification	- Quantité de stéarate de magnésium	1.25
	- Vitesse du mélangeur de BIN	20 tours/min
	- Temps de mélange	5 min

❖ Compression

Tableau 17 : Paramètres à valider lors de la compression

Désignation de l'opération	Paramètres	Normes
Procéder aux réglages de la machine suivant les spécifications du produit ALLERTINE® 10 mg.	- Diamètre	6 mm
	- Epaisseur	2.3 à 2.8 mm
	- Masse moyenne MM	100 mg +/-7,5 % Soit : (92,5 à 107,5)
	- Dureté	3 à 6 kp
	- Friabilité	Inferieur ou égale à 1%
Test détecteur de métaux	- Introduction du disque	Détection positive

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ Conditionnement primaire

Tableau 18 : Paramètres à valider lors du conditionnement primaire

Paramètres	Normes
Température de scellage	170 °C
Température de thermoformage	150 à 155 °C
Aspect du blister	Impression nette sur l'aluminium
Netteté de la découpe	Découpe nette centrée
Etanchéité des blisters	Blisters étanches
Aspect des alvéoles (blister)	Alvéole bien formées
Marquage sur blister	Bon marquage du numéro de lot et de la date d'expiration
Nombre de comprimés par blister	20 comprimés

❖ Conditionnement secondaire

Tableau 19 : Paramètres à valider lors du conditionnement secondaire

Paramètres	Normes
Aspect des étuis	Impression nette
Collage des étuis	Collage conforme
Marquage sur étui	Bon marquage du numéro de lot, de la date de fabrication et d'expiration
Fermeture des étuis	Étuis bien fermés
Pliage des notices	Pliage conforme
Présence de notice	Présente
Nombre de blisters par boîte	01 blister par boîte
Présence, qualité et identité de la vignette	Désignation du numéro de lot, de la date de fabrication et d'expiration

❖ Conditionnement tertiaire

Tableau 20 : Paramètres à valider lors du conditionnement tertiaire

Paramètres	Normes
Nombre d'unités de vente par caisse	96 étuis
Impression de l'étiquette sur les caisses	- Désignation du numéro de lot /date de fabrication /date d'expiration /Nombre d'unités de vente
Vérifier la présence du logo SAIDAL et l'adresse	- Site de production El-Harrach route de Baraki El-Harrach wilaya d'Alger
Regrouper les caisses par palette	- Chaque palette doit être identifiée par une fiche d'identification palette. - Vérifier le nombre de caisses par palette.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

IV.4.4 Critères d'acceptation de la validation

Le procédé sera considéré comme validé si :

- Les trois lots sont réalisés dans les conditions définies dans le protocole de validation.
- Les contrôles décrits dans le protocole sont respectés et les résultats obtenus sont conformes aux spécifications décrites dans le protocole de validation.
- Les produits finis sont conformes aux spécifications du produit fini.

IV.4.5 Gestion des déviations

Une déviation est une survenue constatée au cours des opérations de fabrication, de maintenance ou de contrôle. Cette gestion est basée sur la réglementation définie par les BPF. Elle désigne les dispositions devant être prises pour les produits ou processus non conformes aux spécifications approuvées [35].

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes [36] :

- Identification du problème ;
- Recherche des causes à l'origine du problème ;
- Recherche des solutions possibles pour résoudre le problème ;
- Choix de la solution la plus adaptée ;
- Mise en œuvre de la solution adoptée et mesure de l'efficacité de la solution.

IV.4.6 Classement et archivage des documents

Tous les documents utilisés lors de la validation sont classés sur la base de critères et règles pré établis. Ils sont par la suite archivés de manière organisée et sécurisée pour un accès simple et rapide par toute personne intéressée. L'archivage se fait sous forme papier et/ou numérique [37].

Le guide des BPF spécifie que les chefs de départements de production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement l'archivage des dossiers. En effet, l'archivage des dossiers de lot est une obligation citée aussi bien au niveau des BPF qu'à la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie qui régit le champ des médicaments dans sa totalité [38].

IV.5 Contrôle des variables du procédé

IV.5.1 Contrôle des produits intermédiaires

❖ *Contrôle du grain*

➤ **IPC**

- **Aspect** : grain homogène de couleur blanche sans particules étrangères.
- **Humidité résiduelle** : 1 à 3 %.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

➤ LCQ

- **Dosage du PA** : (spectrophotométrie d'absorption dans UV-visible) : 9,25 à 10,75 mg.

❖ *Contrôle en cours de compression*

➤ IPC

- **Contrôle de l'aspect des comprimés** : Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01heure (**Normes** : comprimé rond, plat, muni d'une barre de cassure, de couleur blanche aux bords chanfreinés).

- **Contrôle de l'épaisseur des comprimés** : Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01heure à l'aide d'un pied à coulisse (**Normes** : 2,3 à 2,8mm).

- **Contrôle de la résistance à la rupture (dureté)** : Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 01 heure au moyen d'un duromètre (**Normes** : 3 à 6 kp).

- **Contrôle de la masse moyenne des comprimés** : Effectuer ce contrôle sur 20 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 1 heure. Peser individuellement les 20 comprimés puis calculer la MM. (**Normes** : 92.5 à 107.5 mg).

- **Contrôle de l'uniformité de masse** : Effectuer ce contrôle sur 20 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine, au milieu et en fin de compression (**Normes** : l'essai est conforme si deux comprimés au plus se situent en dehors de l'intervalle de la masse moyenne +/-7.5% mais aucun d'eux ne se retrouve en dehors de l'intervalle de la masse moyenne +/-15%).

- **Contrôle de la friabilité** : Contrôle sur 20 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine, au milieu et en fin de compression. Le test est assuré grâce au friabilimètre.

$F = (p_i - p_f / p_i) \times 100$; avec : p_i = pesé initiale, p_f = pesée finale. (**Normes** : $\leq 1\%$).

- **Test de désagrégation des comprimés** : Contrôle sur 6 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine, au milieu et en fin de compression (**Normes** : ≤ 15 min).

• LCQ

- **Contrôle de l'aspect des comprimés** : Effectuer ce contrôle sur 10 comprimés, au démarrage pour le réglage de la machine puis chaque 30 minutes.

- **Dosage du PA** : Par spectrophotométrie d'absorption dans UV- visible à 280 nm.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- **Test de dissolution :** Les conditions opératoires retenues pour le réaliser sont :
 - Système : palette. - Milieu de dissolution : acide chlorhydrique 0.1N.
 - Volume du milieu : 900ml - Vitesse d'agitation : 50 tours / min.
 - Température : 37±0.5°C. - Temps de dissolution : 60min.

Après dissolution, la lecture de l'absorption se fait à une longueur d'onde de 280 nm en présence d'une solution étalon.

❖ *Contrôle en cours du conditionnement primaire (réalisé par IPC)*

- **Test d'étanchéité :** Effectuer un test d'étanchéité sur 12 blisters prélevés à la sortie de la blistéreuse, au démarrage (à vide et à plein), au milieu et à la fin du conditionnement, suite à un arrêt prolongé ou changement de bobine de PVC/PVDC transparent ou d'aluminium, puis renseigner la fiche de contrôle IPC en cours de conditionnement.

- **Contrôle des systèmes de détection de la caméra :** Effectuer les contrôles suivants au démarrage, au milieu et à la fin puis renseigner le dossier de lot.

- Détection de l'absence des comprimés.
- Détection de la présence d'un comprimé abimé dans une alvéole.

- **Contrôle de l'aspect de mise sous blister :** Effectuer les contrôles suivants, au démarrage, au milieu, à la fin et en cas de changement de bobine sur 12 blisters prélevés à la sortie de la blistéreuse puis renseigner le dossier de lot (identité et aspect du film aluminium, identité et nombre de comprimés, aspect des comprimés, aspect du PVC/PVDC transparent (alvéoles) et du scellage, qualité de la découpe et conformité du compostage « N° de lot et date d'expiration »).

❖ *Contrôle en cours du conditionnement secondaire*

- **Contrôle des systèmes de détection :** Réalisé par l'IPC, il consiste à effectuer les contrôles suivants au démarrage du lot, à chaque changement du fournisseur du film de formage et de scellage, et à chaque changement du fournisseur de l'étui ou de la notice (détection du manque de blister et/ou notice ainsi que la présence de deux notices).

- **Contrôle de l'aspect du produit fini :** Effectuer les contrôles suivants sur 67 unités de ventes au début, au milieu et à la fin sur le produit fini (contrôle sur différentes caisses).

- **Contrôle des étuis :** Identité et aspect de l'étui, Compostage des variables sur la boîte : N° de lot, date d'expiration et date de fabrication, Identité et nombres de blisters par boîte, Identité et nombre de notices par boîte (une notice par boîte) et Présence, qualité et identité de la vignette (désigner : N° de lot, DDF, DP, N° de DE).

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

- **Contrôle des blisters** : Identité et aspect du film aluminium ; Identité et nombre des comprimés ; Aspect des comprimés ; Aspect du PVC/PVDC transparent (alvéoles) et de l'aluminium ; Qualité de la découpe ; Conformité du marquage (N° de lot et DDP).
- **Contrôle des caisses** : Nombre d'unités de vente par caisse ; Etiquetée la caisse : désignation du N° de lot, DDF, DDP, N° de caisse, nombre d'unités de vente.
- **Contrôle qualité** : Procéder au prélèvement de 53 unités de vente au total selon la procédure échantillonnage MP/AC/PF et renseigner la fiche de prélèvement du produit fini conformément au relevé de contrôle.
- **Contrôle du lot** : A la fin du conditionnement, vérifier : Le nombre total de caisses de produit fini produites (y compris l'incomplète) et le nombre d'unités de vente dans la caisse incomplète.

IV.5.2 Contrôle du produit fini

- **Echantillonnage** : Un plan d'échantillonnage précis est adopté.
 - **Contrôle visuel des éléments suivants** : Etui, vignette, blister, notice, comprimés sous blisters selon la méthode d'analyse du produit fini.
 - **Aspect** : Comprimé rond, plat, muni d'une barre de cassure, de couleur blanche aux bords chanfreinés.
 - **Masse moyenne** : $92.5 \leq MM \leq 107.5$
 - **Uniformité des préparations unidoses par uniformité de teneur**
 - Niveau 01 : Valeur d'acceptation $< 15\%$ avec $k = 2.4$
 - Niveau 02 : valeur d'acceptation $< 15\%$ et $0.75M \leq \text{chaque unité} \leq 1.25M$ avec $k=2$.
 - **Test d'identification du principe actif (par HPLC)**
 - **Identification A** : le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond au temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, comme obtenu dans le dosage.
 - **Identification B** : le spectre UV du pic principal de la solution à examiner correspond au spectre du pic principal de la solution témoin, comme obtenu dans le dosage.
- NB** : Pour notre étude nous avons utilisé la méthode d'identification A.
- **Dosage du PA**
 - **Méthode A par spectrophotométrie UV-Visible.**
 - **Méthode B par HPLC** : $90\% \leq D \leq 110\%$. Les conditions retenues sont :

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

Une colonne en (4.6 mm x 15 cm ;5 µm) packing L7 : C8 (Silice Octylsilane totalement poreuse ou superficiellement poreuse de 1.5 à 10 µm de diamètre) de température : 25 à 35 °C.
Phase mobile : acétonitrile, méthanol et tampon A (60 :60 :70) en ajustant avec l'acide phosphorique 10 % à un pH apparent de 7,2
Mode LC
Détecteur UV avec longueur d'onde de 254 nm
Débit : 1 ml/min
Volume d'injection : 15 µL

- **Test de dissolution** : Les conditions opératoires sont les mêmes que celles retenues pour l'essai de dissolution in process. (**Norme** : Q = 80 % en 60 mn, la norme \geq Q+5%).

- **Impuretés**

La recherche d'impuretés se fait par méthode chromatographique dont les conditions sont identiques à celles du dosage du PA uniquement le volume d'injection qui est de 50 µL. (**Normes** : toute impureté individuelle \leq 0.1%, Impuretés totales \leq 0.1%).

- **Contrôle microbiologique**

Tableau 21 : Contrôle microbiologique

Equipements	Milieux utilisés	Tests
- Etuve de stérilisation ; - Balance ; - Bain marie régler à 100 °C ; - Etuve à 20-25 °C ; - Etuve à 30-35°C ; - Etuve à 42-45 °C.	- Bouillon peptoné tamponné au NaCl pH = 7.0 ; - Milieu liquide et gélosé aux peptones de caséine et de soja ; - Milieu Sabouraud dextrose gélosé liquéfié ; - Milieu liquide et gélosé de Mac Conkey ;	- Dénombrement des Germes Aérobie viable Totaux (DGAT) : < 10³ UFC/g. - Dénombrement des levures/ moisissures totales (DMLT) : < 10² UFC/g. - Recherche d'Escherichia coli : Absence.

IV.6 Etude de capacité du procédé de fabrication

IV.6.1 Maîtrise statistique des procédés

❖ Définition

Selon la norme **NF X 06-030** : la maîtrise statistique des procédés est « un ensemble d'action pour évaluer, régler et maintenir un processus en état de livrer tous ses produits conformes aux spécifications retenues » [38].

❖ Eléments essentiels

Les outils d'évaluation de la capacité (machine ou procédé), les cartes de contrôle et la courbe de Gauss et les histogrammes.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ *Avantages*

- Réduire la variabilité et la stabiliser, appréhender et diminuer les dérives
- Diminuer les coûts de non-qualité et élever le niveau de qualité des produits.
- Engager l'entreprise vers la culture qualité et motiver le personnel par son implication.

Dans le but d'étudier la MSP de fabrication des comprimés d'Alertine® 10mg, nous avons utilisé l'indice de capabilité et les cartes de contrôle comme éléments d'étude.

IV.6.2 Etude de la capabilité du procédé

❖ *Définition*

C'est la vérification de l'aptitude du processus à satisfaire les spécifications exigées. Elle consiste en la mesure de la robustesse du procédé en comparant la résultante des contrôles en cours du procédé aux limites de spécifications par le calcul des indices de capabilité et de performance. Elle est adoptée en cas de mise en route de nouveaux procédés, d'installation de machines ou lors de la définition d'un plan de surveillance.

❖ *Indices de capabilité et leurs intérêts*

Tableau 22 : Principaux indices de capabilité et leurs intérêts

Indices	Intérêt	Symbole
Indices de performance	- Intègre les effets de causes assignables. - Traduit la capacité du procédé à produire sur un long terme.	Pp et Ppk
Capabilité intrinsèque du procédé	- Traduit les possibilités du procédé en l'absence de causes assignables.	Cp et Cpk
Capabilité à court terme Capabilité machine	- Traduit la capabilité du moyen de production à partir d'un essai ponctuel	Cm et Cmk
Capabilité	- Indice global intégrant la moyenne et l'écart type.	Cpm

❖ *Interprétation de l'indice de capabilité Cp*

- $Cp \geq 2$: Procédé performant
- $1 \leq Cp < 1,33$: Procédé capable
- $1,33 \leq Cp < 2$: Capabilité bonne
- $Cp < 1$: Procédé incapable

IV.6.3 Cartes de contrôle

C'est une carte sur laquelle sont tracés des limites et où l'on reporte les valeurs d'une statique calculée sur des échantillons successifs d'une fabrication. Elle est utilisée pour s'assurer qu'un processus peut être considéré sous contrôle.

CHAPITRE II : Matériel & Méthodes

❖ Objectifs

Connaître la capacité du procédé et le niveau de qualité qu'on peut attendre, s'assurer que cette capacité n'évolue pas et déterminer les moments opportuns pour un réglage.

❖ Types des cartes de contrôles

Les cartes de contrôle les plus utilisées sont [40] :

- Carte de contrôle de la moyenne X et de l'étendue R
- Carte de contrôle de la moyenne X et de l'écart-type δ .

❖ Interprétation de la carte de contrôle [40] :

- Tendance supérieure ou inférieure : présence de 9 points consécutifs du même côté.
- Tendance croissante ou décroissante : présence de 6 points de suite montant ou descendant.
- Changement de conditions : présence de deux points entre les 2 limites ou un en dehors des limites de contrôle.

IV.7 Etude de stabilité

IV.7.1 Définition

La stabilité est définie comme étant « l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité » [41].

IV.7.2 Objectif

La présente étude vise la vérification de la stabilité dans le temps des 3 lots du produit Allertine® 10 mg Cp, dans le cadre du renouvellement de la décision d'enregistrement (DE).

IV.7.3 Réalisation des études de stabilité

Des échantillons de produit fini, prélevés selon un plan d'échantillonnage prédéfini, ont été soumis à une étude de stabilité pendant la durée de validité (2 ans). Ces derniers sont conservés dans des conditions définies et contrôlés à des fréquences déterminées.

Tableau 23 : Déroulement d'une étude de stabilité

Stabilité	Température en °C/ Humidité en %	Périodicité			Durée
		1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} année	
En temps réel	25 °C / 60 %	3 mois	6 mois	12 mois	Péremption
Accélérée	40 °C / 75 %	3 ^{ème} mois et 6 ^{ème} mois			6 mois
Intermédiaire	30 °C / 65 %	3 ^{ème} , 6 ^{ème} , 9 ^{ème} et 12 ^{ème} mois			12 mois



CHAPITRE III
RESULTATS & DISCUSSIONS

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

Les résultats relatifs aux paramètres lors de la fabrication de notre produit à différentes étapes sont représentés dans ci-dessous :

1. Nettoyage des locaux et des équipements

Tableau 24 : Résultats du nettoyage des locaux et des équipements

Paramètres critiques	Résultats					
	001	C/NC	002	C/NC	003	C/NC
Nettoyage des locaux :						
▪ Local de préparation	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
▪ Local de conditionnement	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Nettoyage des équipements	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C

Les paramètres d'ambiance ainsi que les fiches de nettoyage sont conformes aux spécifications préétablies.

2. Fiche de vide de ligne, pesée et fabrication

Dans cette étape nous avons procédé à la vérification de l'élimination de toute trace du produit précédent à savoir les paramètres suivants (*Tableau 25*) :

Tableau 25 : Résultats de vide de ligne, pesée/ fabrication.

Paramètres	Résultats					
	001	C/NC	002	C/NC	003	C/NC
Document	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Matières premières	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Produits vrac et intermédiaires	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Accessoires de fabrication	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Fûts / contenants	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Equipements	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme
Déchets	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme	Réalisé	Conforme

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

3. Contrôle des produits intermédiaires

3.1 Contrôle du grain

Tableau 26 : Résultats des contrôles du grain

Paramètres critiques	Normes	Résultats			Interprétation des 3 lots (Conforme/Non conforme)
		001	002	003	001 / 002 / 003
Aspect	Grain homogène de couleur blanche sans particules étrangères	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Conforme
Dosage du PA	$90\% \leq D \leq 110\%$	99,6	98,1	97,7	Conforme

3.2 Contrôles en cours de compression

Tableau 27 : Résultats des contrôles en cours de compression

Paramètres critiques	Normes	Résultats			Conformité des 3 lots
		001	002	003	001/002/003
Aspect	Comprimé rond plat muni d'une barre de cassure de couleur blanche aux bords chanfreinés	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Conforme
Masse moyenne	$92.5\text{mg} \leq Mm \leq 107.5\text{mg}$	98,9	97,8	97,1	Conforme
Epaisseur	2.3 à 2.8mm	2,6	2,6	2,6	Conforme
Uniformité de masse	- Pas plus de 02 comprimés en dehors de l'intervalle de $MM \pm 7.5\%$ - Aucun comprimé en dehors de l'intervalle du $MM \pm 15\%$	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Conforme
		Vérifié	Vérifié	Vérifié	
Friabilité	$\leq 1\%$	0,20	0,18	0,14	Conforme
Temps de désagrégation	$\leq 15\text{min}$	01	01	01	Conforme
Dureté	3 à 6 kp	3,09	3,03	3,01	Conforme
Dosage du PA	$90\% < D < 110\%$	98,9	97,8	97,1	Conforme
Test de dissolution	$\geq 85\%$ en 60 min	Min 96,49 Max 104,11 Moy 100,3	Min 95,32 Max 102,1 Moy 98,71	Min 94,88 Max 101,8 Moy 98,34	Conforme

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

3.3 Contrôles en cours du conditionnement

Tableau 28 : Résultats des contrôles en cours du conditionnement

Paramètres critiques	Résultats		
	001	002	003
Test d'étanchéité	Conforme	Conforme	Conforme
❖ Blister			
- Identité et aspect du film aluminium	Conforme	Conforme	Conforme
- Identité et nombre de comprimés	Conforme	Conforme	Conforme
- Aspect des comprimés	Conforme	Conforme	Conforme
- Aspect du PVC/PVDC (alvéoles)	Conforme	Conforme	Conforme
- Qualité de la découpe	Conforme	Conforme	Conforme
- Compostage des blisters	Conforme	Conforme	Conforme
❖ Etui			
- Identité et aspect	Conforme	Conforme	Conforme
- Identité et présence d'un blister par étui	Conforme	Conforme	Conforme
- Identité et présence d'une notice par étui	Conforme	Conforme	Conforme
- Identité et présence d'une vignette par étui	Conforme	Conforme	Conforme
- Compostage étui conforme	Conforme	Conforme	Conforme
❖ Caisse			
- Présence de 96 étuis par caisse	Conforme	Conforme	Conforme
- Impression de l'étiquette sur la caisse	Conforme	Conforme	Conforme

4. Contrôle du produit fini

Après avoir confirmé la conformité des résultats du contrôle des produits intermédiaires, ce qui concerne les résultats trouvés lors du contrôle du produit fini sont traités dans le **tableau 29** ci-après :

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

Tableau 29 : Résultats des contrôles du produit fini

Paramètres critiques	Normes	Résultats			Conformité des 3 lots
		001	002	003	001/002/003
Aspect	Comprimé rond plat muni d'une barre de cassure de couleur blanche aux bords chanfreinés	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Conforme
Identification A : par HPLC.	Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui obtenu avec la solution témoin.	Vérifié	Vérifié	Vérifié	Conforme
Masse moyenne (mg)	92.5 à 107.5 mg	97,9	96,8	96,1	Conforme
Uniformité de teneur : - Niveau 1 : 10 unités. - Niveau 2 : +20 unités (30 unités).	VA ≤ 15% VA ≤ 15% Chaque unité incluse entre [0.75M; 1.25M]	10,522	10,412	10,295	Conforme
Taux de dissolution (%)	≥ 85% en 60 min	Min 93,57 Max 104,2 Moy 98,74	Min 92,49 Max 103,1 Moy 97,79	Min 92,09 Max 102,9 Moy 97,48	Conforme
Dosage du PA par HPLC (%)	90.0 à 110.0	103,8	103,6	103,6	Conforme
Impuretés organiques par HPLC : - Impuretés individuelles - Impuretés totales	≤ 0.1 ≤ 0.1	0,0165 0,0165	0,0165 0,0165	0,0165 0,0165	Conforme
Contamination microbienne - DGAT (UFC/g) - DMLT (UFC/g) - Escherichia coli	≤ 10 ³ ≤ 10 ² Absence	05 00 Absence	05 00 Absence	05 00 Absence	Conforme Conforme Conforme

NB : En ce qui concerne les résultats des études de stabilité, celles-ci sont en cours et ne sont pas encore clôturées.

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

Dans le but de valider les paramètres critiques de chaque étape du procédé de fabrication, les 3 lots de validation ont fait l'objet de nombreux contrôles in process et sur le produit fini.

Les résultats de l'ensemble des contrôles réalisés sont conformes aux spécifications préétablies montrant ainsi une bonne maîtrise du procédé de fabrication des comprimés d'Allertine® 10 mg.

5. Application de la MSP (Maîtrise Statistique des Procédés) sur les résultats du contrôle de la masse moyenne des 3 lots de validation

5.1 Résultats de la masse moyenne obtenus

Tableau 30 : Résultats de la masse moyenne sur les 3 lots de validation

Critère d'acceptation	Nombre de test	Masse moyenne (mg)		
		Lot 1	Lot 2	Lot 3
92,5 - 107,5 mg	1	93,5	94,8	93,9
	2	94,67	95,2	94,43
	3	96,43	96,43	97,35
	4	97,83	97,85	98,87
	5	98,35	98,54	99,47
	6	98,97	98,63	99,62
	7	99,56	99,24	99,87
	8	99,37	100,4	99,95
	9	98,9	100,88	100,69
	10	100,1	102,47	101,89
	11	100,45	102,83	103,8
	12	101,77	101,25	104,67
	13	101,9	103,67	105,9
	14	102,8	104,26	103,48
	15	103,2	103,39	104,39
	16	105,34	105,23	102,7
	17	97,65	98,46	99,34
	18	98,45	96,87	97,8
	19	96,66	95,95	96,54
	20	94,43	94,51	93,69
	<i>Moyenne (\bar{X})</i>	99.02	99.54	99.92

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

5.2 Tracé de la carte de contrôle de la moyenne

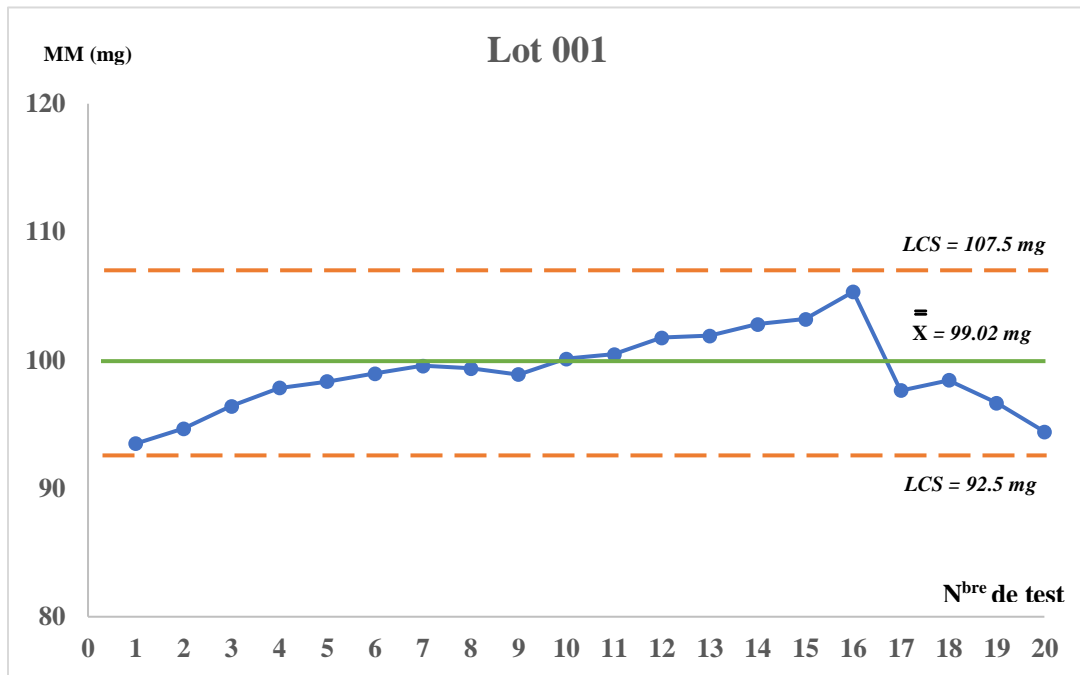


Figure 17 : Carte de contrôle de la moyenne du lot 1

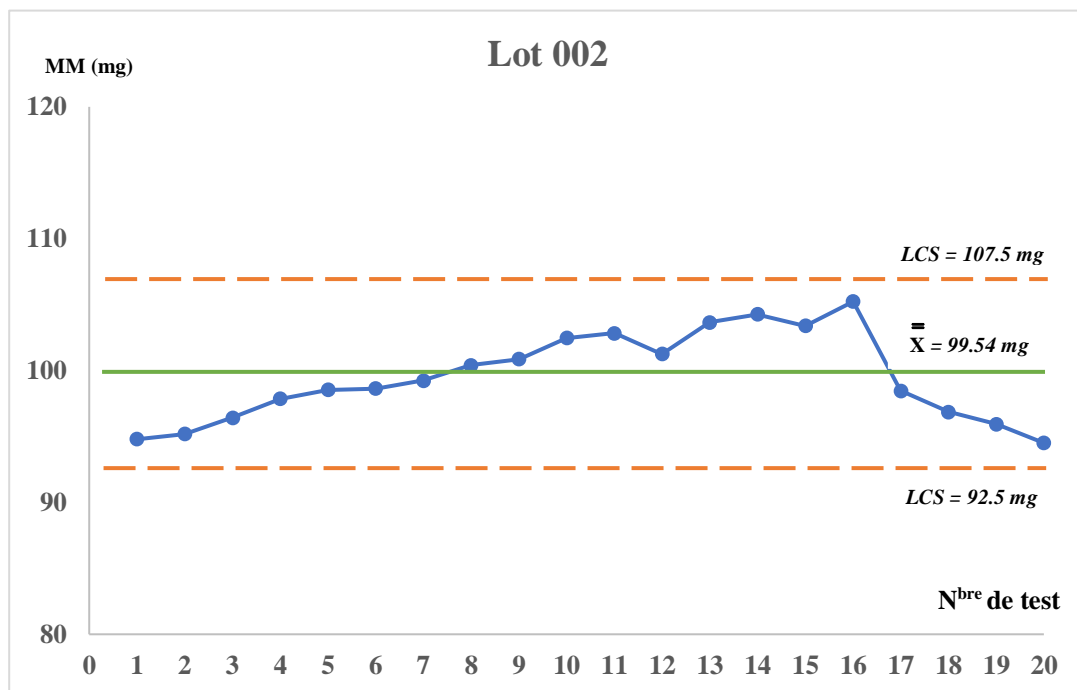


Figure 18 : Carte de contrôle de la moyenne du lot 2

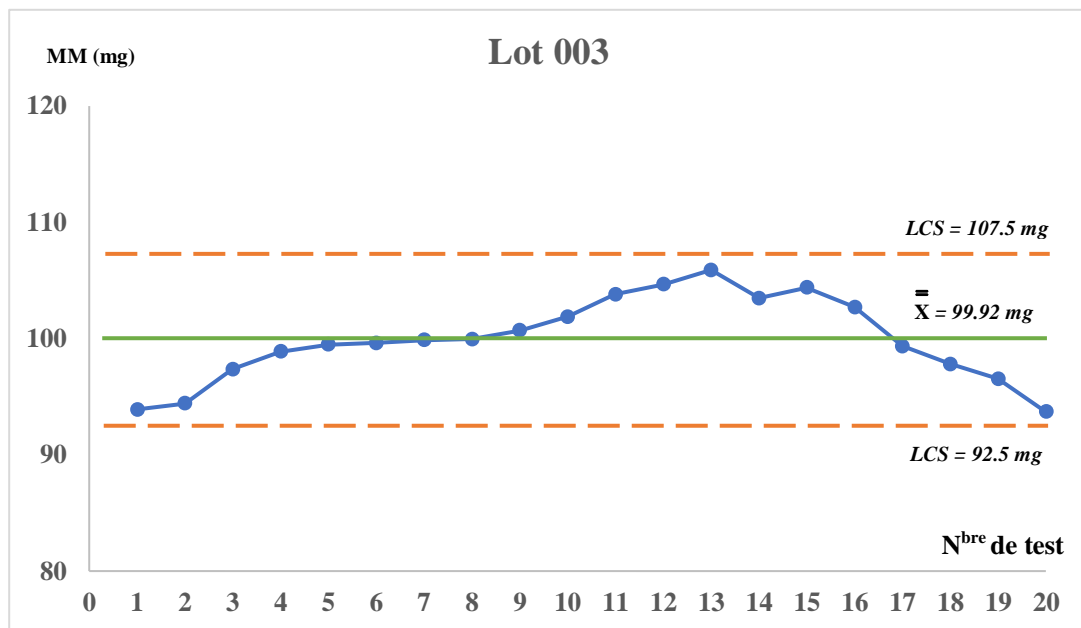


Figure 19 : Carte de contrôle de la moyenne du lot 3

Dans le but de l'application de la MSP sur les résultats du contrôle de la masse moyenne des 3 lots de validation, nous constatons que sur les cartes de contrôle réalisées pour les 3 lots, les points sont répartis de part et d'autre de la cible. Les distributions de la masse moyenne sont donc dans les limites de spécifications donnant ainsi un processus centré sur sa cible.

Le produit donne des résultats fiables et répétables se situant entre la limite supérieure et la limite inférieure ce qui montre que le processus est sous contrôle pour le paramètre étudié.

Par conséquent, l'analyse réalisée sur ce test permet de conclure sur la capacité du procédé à fournir des comprimés conformes en masse moyenne.

5.3 Résultats de la capacité du procédé

Pour le lot 001 : $C_p = 2,09$ et $C_{pk} = 1,81$

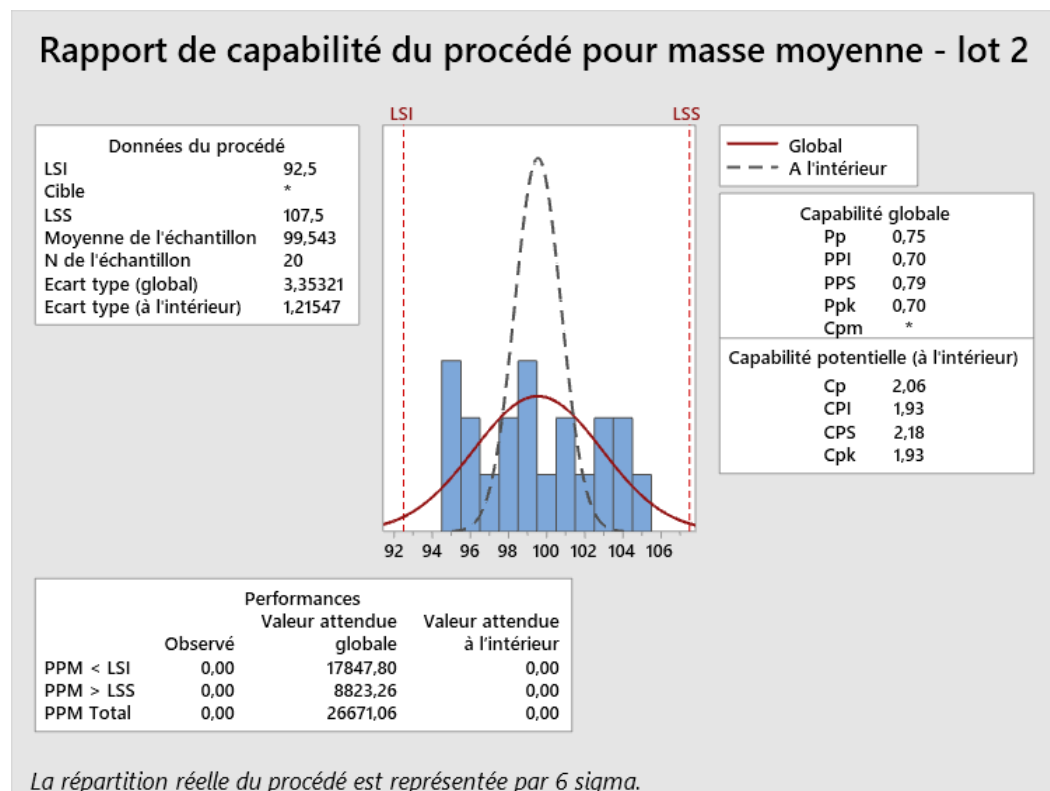
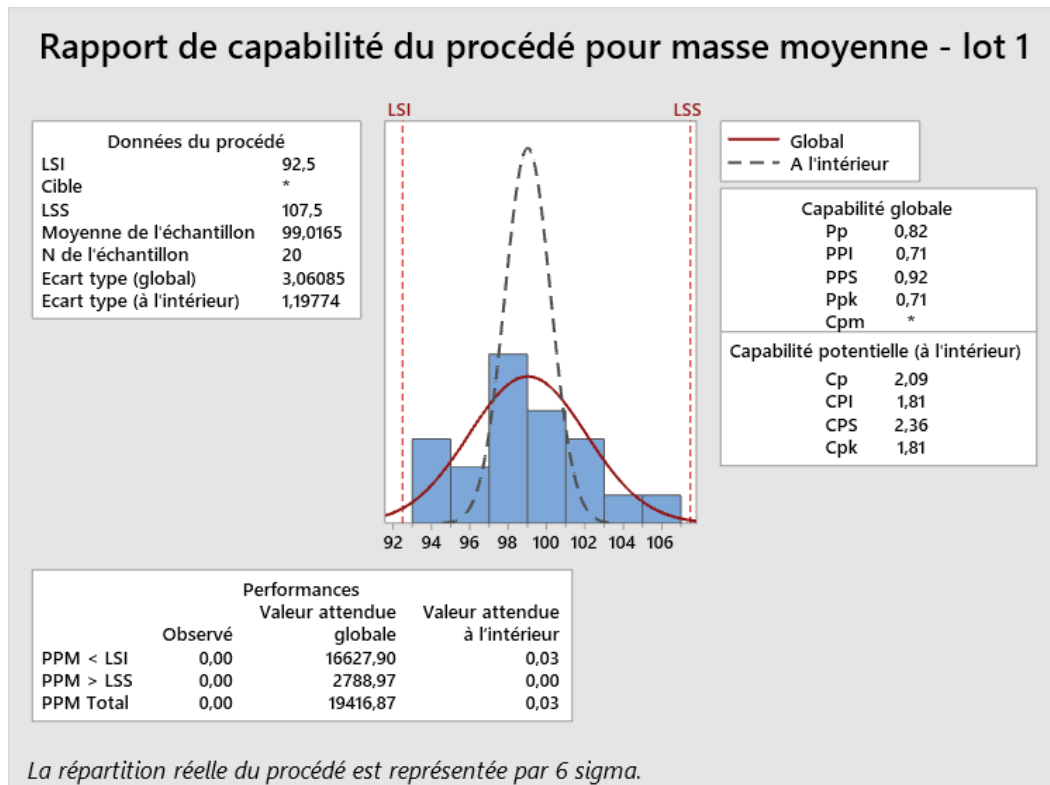
Pour le lot 002 : $C_p = 2,06$ et $C_{pk} = 1,93$

Pour le lot 003 : $C_p = 2,06$ et $C_{pk} = 2,04$

D'après ces résultats nous constatons que l'indice de capacité C_p varie entre 2,06 et 2,09 pour les 3 lots étudiés donc les valeurs sont dans l'intervalle de conformité, ce qui signifie que le procédé est performant pour le paramètre étudié.

CHAPITRE III : Résultats & Discussions

Le profil de capabilité de chaque lot est illustré dans la figure ci-dessous (*Figure 20*)



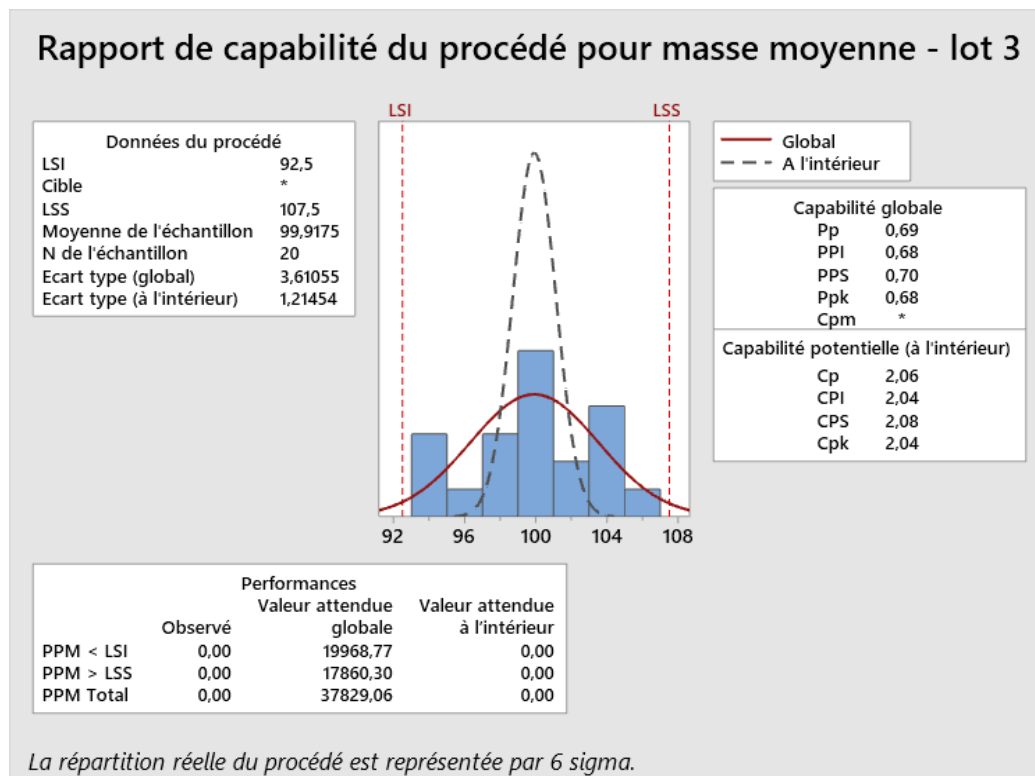


Figure 20 : Rapport de capabilité du procédé pour la masse moyenne des 3 lots

Après la vérification continue des paramètres critiques, et les contrôles effectués tout au long du procédé de fabrication, les résultats obtenus sur les 3 lots de validation sont probants et reste dans les limites des critères d'acceptation et conformes aux spécifications. Ces résultats servent de base à la confirmation de la capabilité du procédé et font ressortir une très bonne reproductibilité du procédé.

Toutes les données obtenues sont recueillies et retranscrites dans un rapport de validation qui permet de statuer sur la validité du procédé étudié, mais également de noter et justifier toutes déviations observées avec proposition de modifications ou d'améliorations.



CONCLUSION

CONCLUSION

Le développement d'un médicament est un processus long, coûteux et multi-étapes, impliquant de nombreuses ressources, tant matérielles qu'humaines. Après avoir caractérisé un procédé de fabrication, ce dernier sera obligatoirement soumis à la validation. En effet, chaque étape doit être validée tout en tenant compte des paramètres critiques influençant le procédé et les caractéristiques du produit fini.

Le cas de la validation du procédé de fabrication de L'ALLERTINE® 10 mg de l'entreprise SAIDAL, illustre la mise en place de cette méthodologie de validation où les résultats obtenus sur les tests effectués au laboratoire et dans l'atelier de fabrication confirment la satisfaction aux exigences des BPF, autrement dit l'absence de variations significatives capables de faire sortir les caractéristiques du produit fini des spécifications fixées.

Outre les différents contrôles pratiqués lors de la validation d'un procédé de fabrication, les études statistiques fournissent des conclusions pour assurer que le procédé est maîtrisé (sous contrôle), c'est-à-dire que ce dernier produit de façon continue des médicaments de qualité requise garantissant ainsi la reproductibilité à long terme du procédé.

A travers ce travail, nous pouvons conclure que le procédé de fabrication utilisé est un procédé validé et après avoir démontré cela, la question qu'on se pose à présent concerne le devenir du comprimé dans le temps, en d'autres termes la stabilité du principe actif (PA), il serait par conséquent intéressant de poursuivre ce travail par des études de stabilité à court et à long terme.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] “Art. 208 JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE N° 46 /16 Dhou El Kaâda 1439 correspondant au 29 juillet 2018,” p. 40.
- [2] Pharmacopée européenne -9ème Edition. 2016.
- [3] C. G. Abrantes, D. Duarte, and C. P. Reis, “An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe?,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 105, no. 7, pp. 2019–2026, 2016, doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.019.
- [4] R. Eccles, “What is the Role of Over 100 Excipients in Over the Counter (OTC) Cough Medicines?,” *Lung*, vol. 198, no. 5, pp. 727–734, 2020, doi: 10.1007/s00408-020-00390-x.
- [5] “Art. 210 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE N° 46 /16 Dhou El Kaâda 1439 correspondant au 29 juillet 2018,” 2018.
- [6] A. RIVET, “Voie d’administration et formes galéniques : enquête sur la réceptivité des patients,” Université de Limoges, 1995.
- [7] A. Al-Achi, “Pharmacy Practice and Pharmaceutical Sciences Tablets: A Brief Overview,” *J. Pharm. Pract. Pharm. Sci.*, vol. 2019, no. 1, p. 49, 2019.
- [8] T. Ubhe and C. Subscription, “A Brief Overview on Tablet and It’s Types,” *J. Adv. Pharmacol.*, vol. 1, no. 1, pp. 21–31, 2020.
- [9] P. H. P et al., “A Review on Multiple Compressed Tablets,” *J Pharm Sci Biosci. Res*, vol. 6, no. 3, pp. 371–379, 2016, [Online]. Available: www.jpsbr.org
- [10] K. K. Patil and D. Saptarshi, “A review on Floating Drug Delivery System,” *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, vol. 21, no. 1, pp. 276–283, 2013.
- [11] Nagashree K, “Solid dosage forms: Tablets,” *Res. Rev. J. Pharm. Anal.*, vol. 4, no. 2, pp. 60–71, 2015, [Online]. Available: <http://www.rroj.com/open-access/solid-dosage-forms-tablets.pdf>
- [12] M. L Hart, “Brief Overview of Various Approaches to Enhance Drug Solubility,” *J. Dev. Drugs*, vol. 02, no. 03, pp. 1–7, 2013, doi: 10.4172/2329-6631.1000115.
- [13] K. Harbir, “Processing Technologies for Pharmaceutical Tablets: a Review,” *Kaur Harbir IRJP*, vol. 2012, no. 7, pp. 20–23, 2013.
- [14] J. Quodbach and P. Kleinebudde, “A critical review on tablet disintegration,” *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 21, no. 6, pp. 763–774, 2016, doi: 10.3109/10837450.2015.1045618.
- [15] N. N. Zaman and I. Sopyan, “Tablet Manufacturing Process Method and Defect Of Tablets,” in *Majalah Farmasetika*, 2020, vol. 5, no. 2. doi: 10.24198/mfarmasetika.v5i2.26260.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [16] “SAIDAL ALLERTINE® Comprimé à 10 mg.” p. 5. [Online]. Available: studylibfr.com
- [17] “MONOGRAPHIE DE PRODUIT. APO-LORATADINE, Comprimés de loratadine, USP, à 10 mg ; Antagoniste des récepteurs H1 de l’histamine,” p. 22.
- [18] “Notice du produit ALLERTINE 10mg COMP. B/20,” p. 1.
- [19] M. W. Tenn, L. M. Steacy, C. C. Ng, and A. K. Ellis, “Onset of action for loratadine tablets for the symptomatic control of seasonal allergic rhinitis in adults challenged with ragweed pollen in the Environmental Exposure Unit: A post hoc analysis of total symptom score,” *Allergy, Asthma Clin. Immunol.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s13223-017-0227-4.
- [20] R. Ramanathan et al., “Disposition of loratadine in healthy volunteers,” *Xenobiotica*, vol. 37, no. 7, pp. 753–769, 2007, doi: 10.1080/00498250701463317.
- [21] “Allergie, médicaments du choc : les points essentiels.” 2017. [Online]. Available: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/allergie-medicaments-du-choc-les-points-essentiels>
- [22] J. Manubhai, T. Zarna, and K. R. Vadalia, “Review on Process Validation of Pyrazinamide Tablets,” vol. 1, no. 3, pp. 342–353, 2012.
- [23] M. S. Reddy and R. Chandramouli, “Functional Overview of Process Validation of Tablets - A Critical Review,” *J. Pharm. Res.*, vol. 16, no. 3, p. 268, Sep. 2017, doi: 10.18579/jprkc/2017/16/3/118767.
- [24] R. Thaduvai, B. S. S. Rao, and M. Jeybaskaran, “Process Validation of Pantoprazole 40mg Tablets,” *Pharma Innov.*, vol. 1, no. 5, Part A, p. 47, 2012.
- [25] P. M. Dukandar AD*1, Tandel FB1, Jha LL1, “International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS) Process Validation of Ibuprofen Film Coated Tablets,” *Int. J. Pharm. V-4, I-2, 2015 Res. Sch. Res. Artic. ISSN*, 2015.
- [26] A. N. Choudhary and T. Sehgal, “A review on pharmaceutical validation and its implications,” *J. Med. Pharm. Allied Sci.*, vol. 10, no. 6, pp. 3951–3959, 2021, doi: 10.22270/JMPAS.V10I6.1927.
- [27] M. D. Vaja, B. D. Patel, K. A. Patel, and A. B. Chaudhary, “A Review on process validation of solid dosage form,” *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 11, no. 4, pp. 157–160, 2021, doi: 10.22270/jddt.v11i4.4880.
- [28] S. Jena, G. Arjun, N. V. A. K. Ravipati, D. Satish, K. R. Vinod, and D. Banji, “Solid Df,” vol. 4, no. 2, 2010.
- [29] B. Khagga, M. V. Kaitha, R. Dammu, and S. Mogili, “ICH guidelines – ‘Q’ series (quality guidelines) - A review,” *GSC Biol. Pharm. Sci.*, vol. 6, no. 3, pp. 089–106, 2019, doi: 10.30574/gscbps.2019.6.3.0034

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [30] Guide des bonnes pratiques de fabrication. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé « ANSM », 2019.
- [31] J. R. C., “Why GMPs? What are GMPs and why do we need them?,” BioPharm Int., vol. 2004, no. 5, pp. 40–45, 2004, [Online]. Available: <https://www.biopharminternational.com/view/why-gmps-what-are-gmps-and-why-do-we-need-them>
- [32] “PHARMACIE. Documentation juridique.” Ministère de la Santé, et de la Réforme Hospitalière de l’Algérie, p. 510, 1997.
- [33] “Art. 5 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE N° 78 / 12 Joumada El Oula 1442 correspondant au 27 décembre 2020,” p. 36.
- [34] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- [35] [19/03/2022]; Available from : <https://www.mastercontrol.com/fr/quality/deviations/>.
- [36] [14/04/2022]; Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas00684872/document>.
- [37] [28/04/2022]; Available from : <https://www.magicoffice.io/definition-classement-et-archivage-des-documents-administratifs>.
- [38] Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne. 2011 : ministère français du travail de l’emploi et de la santé.
- [39] Daoud k. Cours aide statistique et cartes de contrôle 2016.
- [40] Daoud k. Cours techniques statistiques 2016.
- [41] ICH Q1C. Stability Testing For New Dosage Forms.



ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Etude pharmacologique de la loratadine

➤ **Indications**

Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.

➤ **Posologie et mode d'administration**

- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 10 mg une fois par jour soit 1 comprimé une fois par jour. Le comprimé peut être pris indifféremment par rapport aux repas.

- Enfant de 2 à 12 ans (poids corporel de plus de 30 kg) : 10 mg une fois par jour, soit 1 comprimé une fois par jour. Le comprimé de 10 mg n'est pas adapté aux enfants de moins de 30 kg.

- Nourrisson : l'efficacité et l'innocuité de loratadine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

- Insuffisant hépatique sévère : la dose initiale devra être diminuée en raison d'un risque de clairance réduite de la loratadine. Une dose initiale de 10 mg tous les deux jours est recommandée pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg.

- Patient âgé ou insuffisant rénal : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

➤ **Contre-indications**

Hypersensibilité à la loratadine ou à l'un des excipients du médicament.

➤ **Mises en garde et précautions d'emploi**

- Allertine doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique sévère.

- Ce médicament contient du lactose, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

- L'administration de l'Allertine doit être interrompue au moins 48 heures avant de pratiquer des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie car les antihistaminiques peuvent inhiber ou réduire la réponse cutanée.

➤ **Grossesse et allaitement**

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène de la loratadine. L'innocuité de la loratadine pendant la grossesse n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de l'Allertine pendant la grossesse n'est pas recommandée.

La loratadine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de loratadine durant l'allaitement n'est pas recommandée.

ANNEXES

➤ Effets indésirables

Lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique, chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, les effets indésirables fréquents rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient céphalées (2,7 %), nervosité (2,3 %) et fatigue (1 %).

Lors des études cliniques menées chez les adultes et adolescents dans les indications rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, à la dose recommandée de 10 mg, les effets indésirables avec la loratadine ont été rapportés chez 2 % de patients de plus que ceux traités par placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient somnolence (1,2 %), céphalées (0,6 %), augmentation de l'appétit (0,5 %) et insomnie (0,1 %).

Les autres effets indésirables très rarement rapportés depuis la commercialisation sont :

- Affections du système immunitaire : anaphylaxie.
- Affections du système nerveux : vertiges.
- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations.
- Affections gastro-intestinales : nausées, bouche sèche, gastrite.
- Affections hépatobiliaires : troubles des fonctions hépatiques.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, alopecie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue.

➤ Pharmacodynamie

Classe pharmaco-thérapeutique : antihistaminiques à usage systémique (code ATC : R06AX13). La loratadine, principe actif d'Allertine, est un antihistaminique tricyclique agissant sélectivement sur les récepteurs H₁ périphériques. La loratadine n'exerce pas d'effet sédatif ou anticholinergique significatif dans la majeure partie de la population lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée.

Lors de traitement au long cours, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions vitales, des paramètres biologiques, de l'examen clinique ou des tracés électro cardiographiques.

La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H₂. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque.

ANNEXES

➤ Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la loratadine est rapidement et bien absorbée et subit un important effet de premier passage hépatique, par métabolisation essentielle par les CYP3A4 et CYP2D6. Le principal métabolite, la desloratadine, est pharmacologiquement actif et responsable en grande partie de l'effet clinique.

Les concentrations plasmatiques maximales de loratadine et de desloratadine sont respectivement atteintes (T_{max}) entre 1 - 1,5 heure et 1,5 - 3,7 heures après l'administration.

Au cours d'études cliniques contrôlées, une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine a été rapportée lors de l'administration simultanée de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine, mais sans conséquence clinique significative ni modification des tracés ECG.

La liaison de la loratadine aux protéines circulantes est intense (97 % à 99 %), alors que celle du métabolite est plus modérée (73 % à 76 %) Chez les volontaires sains, les demi-vies de distribution de la loratadine et de son métabolite actif sont d'environ 1 et 2 heures respectivement. La demi-vie principale d'élimination chez les sujets volontaires sains était de 8,4 heures (fourchette de 3 à 20 heures) pour la loratadine et de 28 heures (fourchette de 8,8 à 92 heures) pour le principal métabolite actif.

Approximativement, 40 % de la dose est excrétée dans les urines et 42 % dans les fèces sur une période de 10 jours et principalement sous forme de métabolites conjugués. Approximativement, 27 % de la dose est éliminée dans les urines pendant les premières 24 heures. Moins de 1 % de la substance active est excrétée sous la forme active inchangée loratadine ou desloratadine.

La biodisponibilité de la loratadine et de son métabolite actif est dose-dépendante. Le profil pharmacocinétique de la loratadine et de ses métabolites est comparable chez les volontaires sains adultes et âgés.

L'ingestion concomitante de nourriture peut entraîner un léger retard à l'absorption de la loratadine sans conséquence sur l'effet clinique.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, l'ASC et les pics des concentrations plasmatiques (C_{max}) de la loratadine et de son métabolite ont été plus élevés que l'ASC et les pics plasmatiques (C_{max}) observés chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les demi-vies moyennes d'élimination de la loratadine et de son métabolite n'étaient

ANNEXES

pas significativement différentes de celles observées chez les sujets normaux. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la loratadine et de son métabolite actif chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Chez des patients présentant une atteinte hépatique chronique d'origine éthylique, l'ASCet les pics de concentration plasmatiques (C_{max}) de la loratadine observés ont été doublés alors que le profil pharmacocinétique du métabolite actif n'était pas significativement modifié par rapport à celui des patients ayant une fonction hépatique normale. Les demi-vies d'élimination de la loratadine et de son métabolite étaient respectivement de 24 heures et de 37 heures, et elles augmentaient parallèlement à la sévérité de l'atteinte hépatique.

La loratadine et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez les femmes allaitant.

Annexe 2 : Logigramme du procédé de fabrication

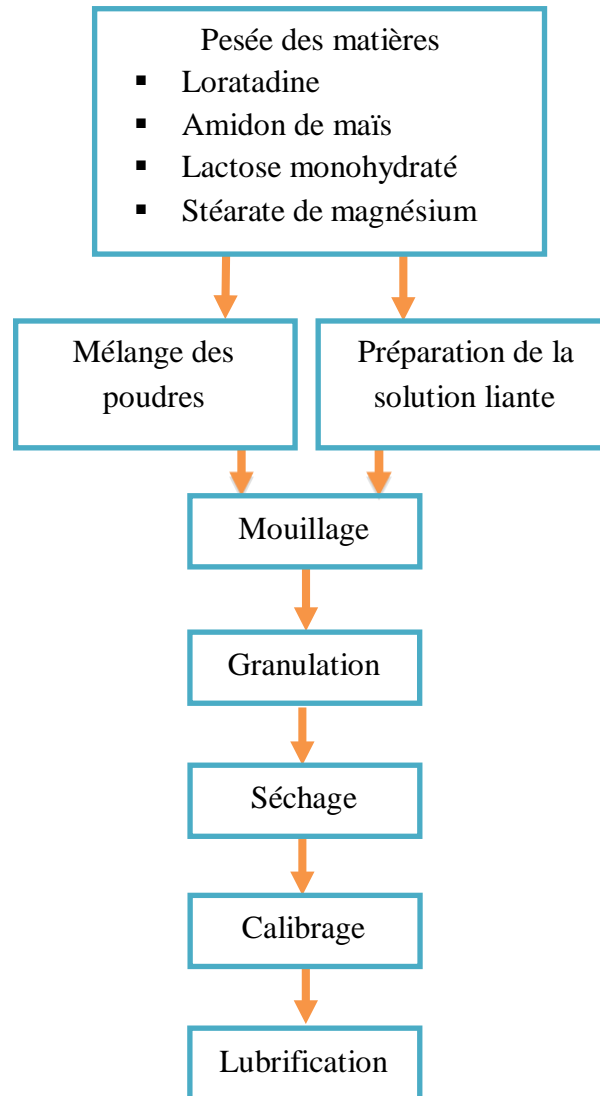


Figure A1 : Diagramme du procédé de fabrication

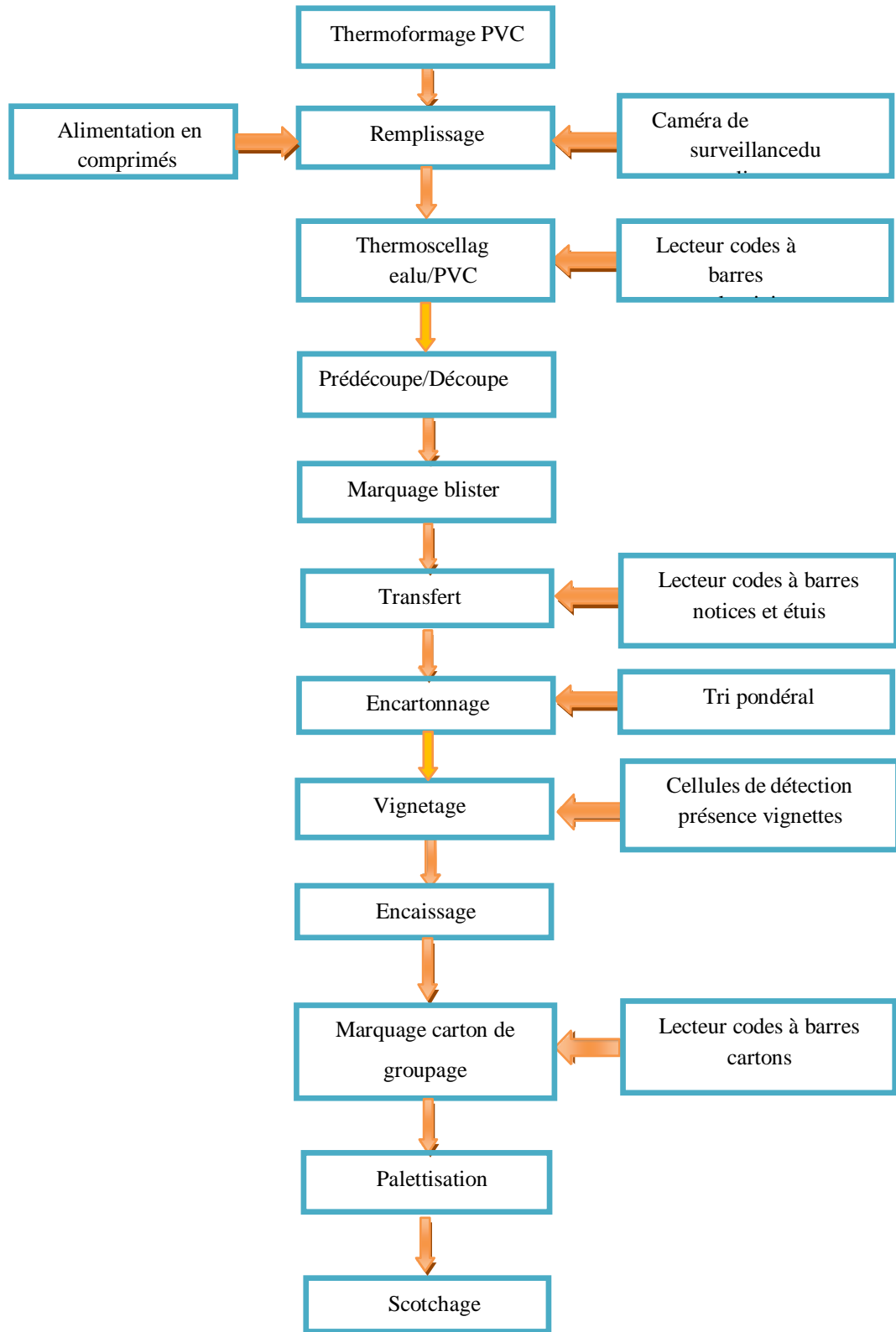


Figure A₂ : Logigramme de conditionnement

Annexe 3 : Les formules de calcul de la moyenne, l'écart-type et la capabilité

➤ **Moyenne**

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

➤ **L'écart type**

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

➤ **Capabilité**

$$C_p = IT / 6\delta \quad (IT : \text{intervalle de tolérance}).$$

$$C_{pK} (\text{sup}) = (\text{Max toléré} - \text{Moy}) / 3\delta$$

Résumé

L'objectif du présent travail est de mener une validation prospective du procédé de fabrication de l'Allertine® 10 mg comprimés, produit par SAIDAL, dans le cadre de prouver la reproductivité et la fiabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament, en se basant sur des textes réglementaires officiels.

Les différents tests de contrôle réalisés au laboratoire contrôle qualité, tels que le dosage du PA, le test de dissolution, l'identification par HPLC etc., ainsi que dans l'atelier de fabrication, à savoir l'aspect du grain et du produit fini, la friabilité, la dureté etc., ont démontré que le procédé de fabrication a permis d'obtenir, pour chaque lot, un produit répondant aux normes définies.

Les résultats de contrôles et les études statistiques ont prouvé ainsi la robustesse du procédé en garantissant la fiabilité et la reproductibilité des résultats sur les 3 lots de validation.

Par conséquent, le procédé de fabrication est donc considéré comme étant validé car les résultats obtenus sont reproductibles et conformes aux exigences.

Mots clés : Allertine 10 mg, validation, fabrication, procédé, qualité, capacité.

Abstract

The objective of the present work is to carry out a prospective validation of the manufacturing process of Allertine® 10 mg tablets, produced by SAIDAL, within the framework of proving the reproducibility and the reliability of the process and confirming the acceptability of the drug, based on official regulatory texts.

The different control tests carried out in the quality control laboratory, such as PA dosage, dissolution test, identification by HPLC, etc., as well as in the manufacturing workshop, i.e. the aspect of the grain and the finished product, friability, hardness, etc., have shown that the manufacturing process has allowed to obtain, for each batch, a product meeting the defined standards.

The results of the controls and the statistical studies proved the robustness of the process by guaranteeing the reliability and the reproducibility of the results on the 3 validation batches.

Consequently, the manufacturing process is considered as being validated because the results obtained are reproducible and conform to the requirements.

Key words : Allertine 10 mg, validation, manufacturing, process, quality, capability.